

Reseña de las investigaciones sobre la infección del virus del papiloma humano en el Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit"

María Eugenia Cavazza^{1,2}
cavazzaster@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-5722-1942>

Diana Ortiz-Princz^{1,2}
dprincz@gmail.com

Maira Avila^{3,4}
avimaira@gmail.com

Maria Correnti⁴
mcorrentip@yahoo.com

¹Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit", Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.

²Escuela de Medicina "Dr. José María Vargas", Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.

³Instituto de Investigaciones Odontológicas "Dr. Raúl Vincentelli", Facultad de Odontología, Universidad Central de Venezuela.

⁴Instituto de Oncología y Hematología, Ministerio del Poder Popular para la Salud.

RESUMEN

A partir de 1997 se empezaron a formar grupos de investigación local y nacional en Venezuela, con el objetivo de evaluar la prevalencia de Virus de Papiloma Humano (VPH) en distintas entidades, la disponibilidad de tecnologías para su detección y la prevalencia de la infección del virus en el país. El Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit" se unió a esos esfuerzos, las investigaciones aún continúan a pesar de la grave crisis que se vive en Venezuela actualmente. El cáncer del cuello uterino representa la segunda causa de muerte oncológica en la población femenina en Venezuela. Metodología: Se realizó una búsqueda sistemática de las publicaciones sobre el VPH en las cuales el Laboratorio de Microbiología Molecular, Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit MPPS-UCV ha participado. Resultados: Se empleó el sistema Prisma para la selección definitiva de las publicaciones por medio del cual se ubicaron 23 referencias que cumplieron con los criterios de inclusión. Conclusiones: Este trabajo reúne los resultados más importantes obtenidos por el grupo de investigación en el cual ha participado el Instituto a través del Laboratorio de Microbiología Molecular, señalando los datos más importantes con proyección de mejorar la calidad de los diagnósticos moleculares, diseñar las investigaciones para establecer la prevalencia en la población venezolana sin restringirla a pacientes con lesiones y evaluar la instrumentación a futuro de la introducción de vacunas contra el VPH, contribuyendo así a la disminución significativa del desarrollo de cáncer de cuello y otras patologías asociadas a este virus.

Palabras clave: Virus Papiloma Humano; Lesiones intraepiteliales; Cáncer de cuello uterino; Lesión bucal; Vulva.

REVIEW OF RESEARCH ON HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION AT THE DR. JACINTO CONVIT BIOMEDICINE INSTITUTE

ABSTRACT

Since 1997, local and national Venezuela research groups began to form with the aim to assess prevalence of HPV in different entities, availability of technologies for detection and prevalence of virus infection. Institute of Biomedicine Dr. Jacinto Convit joined these efforts, research still continues despite a serious crisis in Venezuela today. At this time cervical cancer represents second leading cause of cancer death in female population in Venezuela. Methodology: A systematic search was conducted about publications on Human Papilloma Virus Laboratory of Molecular Microbiology, Institute of Biomedicine Dr. Jacinto Convit –UCV were participated. Results: Prism system was used for final selection of publications; 23 references met inclusion criteria. Most relevant results of 8 publications within 23 references were detailed. Conclusions: This work brings together most important results obtained by the research group in which Institute has participated through Molecular Microbiology Laboratory. Important data from future-focused studies to improve quality of molecular diagnoses, prepare research to establish prevalence in Venezuelan population without restricting it to patients with injuries, and assess future implementation for introduction of HPV vaccines, a way to significantly decrease not only the development of cervical cancer but decline of other pathologies associated with this virus.

Keywords: Human Papilloma Virus; Intraepithelial lesions; Cervical cancer; Mouth lesion; Vulva.

INTRODUCCIÓN

El cáncer cervicouterino (CCU) es una de las principales enfermedades que afecta la salud de la población femenina. Al ser una enfermedad prevenible, con altas tasas de mortalidad se le considera un problema de salud pública a nivel mundial. (Kuelker y Wassie, 2012). Afecta en mayor medida a los países con bajos y medianos ingresos donde, además de ser más frecuente, se concentra la

mayor mortalidad con el 85 % por CCU (De Martel *et al.*, 2012; Moya y Pio, 2014).

Si bien numerosos factores causales son necesarios para la progresión de las alteraciones pre neoplásicas y el desarrollo de CCU, el factor necesario (pero no suficiente) es la infección por Virus del Papiloma Humano (VPH); siendo esta la infección de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial. Los genotipos de alto riesgo oncogénico (VPH-AR) ocasionan más del 95 % de los casos de CCU a nivel mundial, 70 % de estos casos están asociados a los tipos 16 y 18 (Ibáñez *et al.*, 2014)

En 2018, la Organización Mundial de la Salud (OMS) pidió una acción mundial coordinada para eliminar el cáncer de cuello uterino, asegurando la inmunización de población infantil femenina contra los virus del papiloma humano (VPH), despistaje en mujeres mayores de 30 años y tratamiento para lesiones precancerosas. Estudios recientes con modelos matemáticos mostraron que una amplia cobertura de vacunación contra el VPH y la detección del cáncer de cuello uterino a partir de 2020, podría prevenir 12,5 a 13,4 millones de nuevos casos de este cáncer permitiendo lograr, para el 2070 la eliminación de los casos de cáncer de cuello uterino en la mayoría de los países (Simms *et al.*, 2019). Cabe destacar que la prevención primaria (vacunación contra el VPH) y la prevención secundaria (cribado del cáncer de cuello uterino) son componentes igualmente importantes de las estrategias de eliminación ya que actúan de forma aditiva interviniendo en diferentes momentos de la historia natural del cáncer de cuello uterino e implican acciones en las mujeres de diferentes edades (Poljak, 2015).

En este contexto, se unen esfuerzos para hacer que la investigación científica tenga impacto sobre la práctica clínica, contribuyendo en la atención a mujeres de menores recursos, las cuales se ven mayormente afectadas por el VPH. Por esta razón, hay que estimular las nuevas estrategias de prevención del CCU y otras enfermedades asociadas a VPH (Norrild, 2005).

En Latinoamérica existen distintos grupos de investigación relacionadas con el VPH y CCU, que

enfrentan serias dificultades para el avance, al compararse con las tendencias del resto de los países de altos ingresos, donde existen significativos avances en el desarrollo de vacunas, nuevos métodos de diagnóstico y técnicas de prevención, cambios en las estrategias de atención al paciente así como de iniciativas de prevención a nivel global.

Las estimaciones de prevalencia de VPH en Latinoamérica y sobre todo los de alto riesgo oncogénico (VPH-AR) varían entre países, regiones y subregiones. Se ha estimado que la prevalencia global de la infección por VPH es de 45,9 % en población general. Respecto a la prevalencia de VPH-AR es del 12,7 %, hasta dos veces mayor que la de los VPH de bajo riesgo (VPH-BR). Para el Caribe se señala una prevalencia de VPH-AR del 15,8 % con valores más elevados (De la Hoz *et al.*, 2017).

La introducción de tamizaje local, nacional o regional depende del establecimiento de los criterios para su introducción, con base en la evaluación de sus beneficios en la población. Una decisión política del más alto nivel es necesaria en los programas para emprender transformaciones estratégicas y sostenidas en la lucha contra el CCU a través de las intervenciones de prevención; para ello se deben identificar las mejores estrategias con el objetivo de permitir a las mujeres vulnerables al CCU tener asistencia médica de primera.

En ese sentido, a partir de 1997 se empezaron a formar grupos de investigación local y nacional en Venezuela, con el objetivo de evaluar la prevalencia de VPH en distintas entidades clínicas, así como la disponibilidad de tecnologías para su detección. El Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit se unió a esos esfuerzos, las investigaciones aún continúan a pesar de la grave crisis que se vive actualmente. En este momento el cáncer del cuello uterino representa la segunda causa de muerte oncológica en la población femenina en el País.

Este trabajo reúne los resultados más importantes obtenidos por el grupo de investigación del Laboratorio de Microbiología Molecular, el cual colabora activamente junto al Servicio de Dermatología en el diagnóstico de VPH en las lesiones

de pene, vulva y piel provenientes de los pacientes que acuden al Instituto de Biomedicina.

Se señalan datos relevantes de los estudios con proyección a futuro, con el objetivo de mejorar la calidad en el diagnóstico molecular así como diseñar las investigaciones que permitan establecer la prevalencia en la población venezolana, sin restringirla a pacientes con lesiones, además de evaluar la instrumentación a futuro, para la introducción de vacunas contra el VPH. Con la finalidad de disminuir significativamente, no sólo el desarrollo de cáncer de cuello uterino sino el descenso de otras patologías asociadas a este virus.

METODOLOGÍA

Se revisó la literatura científica publicada entre los años 1997 - 2019 en las principales bases de datos bibliográficas, revistas electrónicas, guías, libros y páginas webs acreditadas, las bases de datos revisadas fueron: Pubmed, ScienceDirect Google académico, SciELO. La estrategia de búsqueda bibliográfica se realizó utilizando palabras claves tanto en español como en inglés, y empleando términos de búsqueda de acuerdo a los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>) y de acuerdo a los encabezados de términos médicos MeSH (Medical Subject Headings) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>).

Se emplearon para la búsqueda los operadores lógicos booleanos: (AND, NOT, OR, XOR) en combinación con las palabras claves: virus Papiloma Humano, lesiones intraepiteliales, cáncer de cuello uterino, bucal y piel, verrugas, Venezuela.

Criterios de inclusión: Se incluyeron artículos científicos realizados por los grupos de investigación mencionados, tanto en español como en inglés. Se seleccionaron los que tenían acceso al texto completo y que incluyeran trabajos cualitativos y cuantitativos.

Criterios de exclusión: Revistas digitales con información general. Estudios narrativos.

RESULTADOS

El proceso de selección de los estudios incluidos se puede observar detalladamente en la figura 1, mediante la metodología de Prisma.

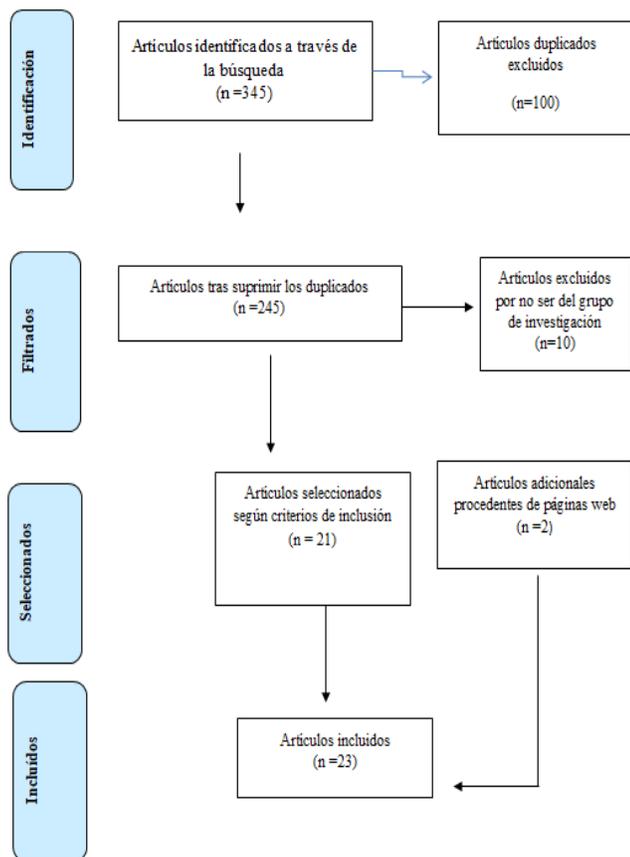


Figura 1. Diagrama de flujo de la revisión. Tomado y modificado de Urrutia y Bonfill (2010).

La búsqueda de los artículos empleando la metodología de Prisma, permitió ubicar 23 artículos publicados en revistas indexadas en las cuales el grupo de investigación del Instituto de Biomedicina ha participado activamente. Se reseñaron aquellas investigaciones más relevantes sobre el virus de Papiloma Humano realizadas en el país.

VPH y odontología

El cáncer de la cavidad oral representa en todo el mundo alrededor de 220.000 nuevos casos al año en hombres (5% de todos los cánceres) y 90.000 en mujeres (2% de todos los cánceres) (Parkin *et al.*, 1999). El cáncer en general representa la segunda causa de muerte en Venezuela y el sexto lugar está ocupado por el cáncer oral (Capote, 2015; Parkin *et al.*, 1999).

El papel etiológico de la infección por VPH en la patogénesis de las lesiones orales de precáncer y cáncer ha sido descrito por el descubrimiento del VPH en muestras de cáncer oral, así como por estudios de hibridación de ADN que revelan la presencia de VPH-11, 16 y 18 ADN en lesiones precancerosas orales y SCC. En el estudio realizado por Jiménez *et al.* (1998) empleando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y enzimas de restricción para la detección y genotipaje del VPH en biopsias tomadas de mucosa oral clínicamente normales de 20 sujetos sin lesión y otras muestras de lesiones clínicas de 40 pacientes, el genoma viral del VPH estuvo presente en el 55% (22/40) de las lesiones benignas orales (OBL) y en el 10% (2/20) de las muestras de control. En las OBL, se observó que el 90,9% eran VPH de bajo riesgo oncogénico (VPH-6, 13 y 32) y el 9,1% de las muestras tenían una infección mixta con tipos oncogénicos bajos y altos (VPH-6 y 16). En las muestras de control, se determinó a un paciente con VPH-6 y otro con VPH-6 y 16 en la misma muestra. Todos los ocho casos de hiperplasia epitelial focal fueron positivos para los tipos de VPH de bajo riesgo (88% VPH-13 y 12,5% VPH-32).

En conclusión, este estudio demuestra una alta incidencia de VPH en lesiones benignas orales de pacientes venezolanos.

Correnti *et al.* (1999) evaluaron la presencia de VPH en carcinomas de células escamosas orales (OSCC) en una población venezolana en las cuales se estudiaron dieciocho biopsias, fijadas en formalina e incluidas en parafina; 16 fueron diagnosticados como SCC. Se detectó VPH en el 50% (8/16) de los casos de SCC. De estas muestras VPH positivas, el 68% fueron diagnosticadas histopatológicamente como SCC moderadamente diferenciadas. La ubicación anatómica más común fue la mucosa de la cresta

alveolar. Todas las biopsias positivas contenían tipos de VPH de alto riesgo oncogénico. Se concluyó que existe una alta prevalencia de infección por VPH de tipos de alto potencial oncogénico en pacientes con SCC en este grupo de pacientes.

VPH y lesiones de cuello uterino

El objetivo del estudio de Correnti *et al.* (2011) fue determinar la frecuencia de los genotipos del VPH-AR en lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado (LSIL, HSIL) y carcinoma cervical (CC) entre las mujeres venezolanas. Se estudiaron pacientes con diagnóstico histopatológico de LSIL, HSIL y CC (LSIL-200; HSIL-100; CC-150). La detección y genotipo de VPH se realizó mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y una hibridación reversa. La prevalencia específica del tipo de VPH se determinó en pacientes con infecciones individuales y múltiples.

El ADN del VPH se detectó en el 68%, 95% y 98,7% de los casos de LSIL, HSIL y CC, respectivamente. Se observó VPH de alto riesgo oncogénico (VPH-AR) y VPH oncogénico de bajo riesgo (VPH-BR) en el 11,8% de los casos de LSIL, 3,2% de los casos de HSIL y 0,7% de los casos de CC. Los tipos de VPH -16 y 18 (65%) fueron los genotipos de VPH de alto riesgo más comunes en las muestras, seguidos de los tipos -52, -33, -45 y -31.

El estudio concluyó que la carga de la enfermedad, el cáncer de cuello uterino, en las mujeres venezolanas es alta. Los tipos de VPH-16 y 18 fueron los más prevalentes, seguidos de los tipos -52, -33, -45 y 31 (90,1%). Los resultados de este estudio proporcionan información de referencia sobre la distribución del tipo de VPH circulante, lo que puede facilitar el desarrollo de un programa nacional de prevención y control del cáncer de cuello uterino.

Los estudios realizados por Téllez *et al.* (2015) en 409 mujeres del estado Mérida en las cuales se identificaron lesiones intraepiteliales y se relacionó con la presencia de VPH. En una cohorte de esta población se comparó la infección persistente con lesiones citológicas, colposcópicas e histológicas. Se tomaron muestras cervicales para la detección molecular del virus. El VPH fue detectado por PCR

usando como blanco en la región E6/E7 viral. El VPH se detectó en un 37,40% (153/409) de las pacientes, el 86 % (153/178), fueron virus de alto riesgo oncogénico de estos un 46,64% VPH tipo 18 (83/178) y VPH tipo 16 en el 34,28% (61/178). El 53,93% (96/178) de las pacientes presentaron infecciones múltiples.

La citología mostró cambios en el 15% de las pacientes positivas. Un 49,67% en mujeres positivas para la infección por VPH mostraron anomalías en el estudio colposcópico ($p < 0,0019$). El 85% de las mujeres evaluadas eran menores de 45 años.

Cincuenta y siete pacientes fueron evaluados 15 meses consecutivos después del estudio base. Este grupo de seguimiento tenía una prevalencia inicial de morbilidad 49,12% (28/57) y al final del seguimiento un 10,53%. En este punto final de seguimiento se demostró que el 89,29% (25/28) de las mujeres eran negativas para la infección por VPH-AR, 10,34% (3/28) mostró persistencia de la infección, 17,54% (10/57) presentó alteraciones citológicas, con 80% de positividad para el VPH, y una regresión del 100% (10/10) de las lesiones previamente identificadas.

La tasa de incidencia fue del 4,23% (3/71), lo que equivale a 4,23 nuevos casos de infección por VPH por cada 100 personas, por año de seguimiento. En conclusión, este trabajo mostró una alta frecuencia de infección por VPH de alto riesgo, con predominio de VPH-18 y 16 y en general se presentaron infecciones múltiples en una misma paciente. La colposcopia tuvo mejor valor predictivo para la infección con VPH que la prueba de Papanicolaou. El estudio de seguimiento reveló un bajo porcentaje de infección persistente, y una alta frecuencia de negatividad para la infección viral, alta regresión de lesiones citológicas y colposcópicas, una baja tasa acumulada y una incidencia similar a la reportada por otros países de América Latina y superior a la de los países europeos. Además es el único estudio realizado en Venezuela en el cual se ha logrado un seguimiento longitudinal para la infección por VPH.

VPH y patología vulvar: El condiloma acuminado es una de las enfermedades más comunes de transmisión sexual alrededor del mundo. Estas lesiones están asociadas con la infección por los tipos

de VPH 6 y 11 de bajo riesgo oncogénico. En nuestro país, la prevalencia de la infección por estos virus es alta (65 %), razón por la cual Ávila *et al.* (2018) determinaron la presencia de VPH mediante la Reacción en Cadena de la Polimerasa en un grupo de pacientes que presentaban condilomas acuminados en el área vulvar. De las 90 biopsias evaluadas, de pacientes con infección sugestiva por el VPH, 72 (80 %) correspondieron a condilomas acuminados según el diagnóstico histopatológico, y el 20% presentaron otras patologías. La infección por el VPH se detectó en los 72 condilomas acuminados, observándose con mayor frecuencia el tipo 6 (54,2 %), seguido del tipo 11 (36,1 %); tres casos (4,2 %) presentaron coinfección con los tipos 6 y 11 y en cuatro casos (5,6 %) no se logró tipificar. Los resultados mostraron una clara vinculación entre los tipos de VPH-6 y 11 de bajo riesgo oncogénico y el desarrollo de las verrugas genitales, a diferencia de las neoplasias intraepiteliales.

Pulido *et al.* (2011) con la finalidad de conocer las características clínicas y epidemiológicas de las pacientes con infección por VPH que acudieron a la consulta de patología vulvar del Instituto de Biomedicina, revisaron los datos registrados en las historias clínicas de estas pacientes, en el período comprendido entre enero 2004 y septiembre 2009. De 248 historias, se tomaron 98 (39,5%) con diagnóstico de infección por VPH, las cuales fueron el objeto de estudio. Predominó el grupo etario entre 21 y 30 años (25,5%), de ocupación oficios del hogar (45,9%), solteras (50%) y procedentes del Distrito Capital. El 11% de estas pacientes se encontraban embarazadas para el momento del diagnóstico y 23% en tratamiento con esteroides e inmunosupresores sistémicos. El promedio de sexarquia fue 18,8 años (rango 12 - 42 años). El motivo de consulta más frecuente fue la presencia de lesión (71%), seguido de prurito (10%), evidenciándose al examen clínico pápulas verrugosas en el 47,8%, de localización predominante en labios mayores (40,7%) ($p < 0,05$). Se practicó biopsia de piel confirmatoria en el 38% de los casos y detección del VPH por PCR en el 61% de los casos, reportándose positiva en el 63,3%, con identificación del genotipo

viral tipo 6 de bajo riesgo oncogénico en el 57,9%, seguido del genotipo 11 (23,7%) de mediano riesgo y el tipo 16 de alto riesgo oncogénico (5,3%). El tratamiento fue combinado en la mayoría de los casos (20,4%): criocirugía (17,3%) y ácido tricloroacético (16,3%). El dermatólogo cuenta con estas herramientas moleculares para el diagnóstico precoz de esta patología asociada a VPH.

VPH e infecciones de transmisión sexual

Las ITS son un problema social, económico, cultural y médico. Se diferencian claramente de otras enfermedades transmisibles y producen secuelas que solo son características de ellas. En un estudio multidisciplinario en el cual participaron las Universidades del Zulia, Los Andes, Carabobo, Oriente y Central de Venezuela, se abordaron distintos aspectos de las infecciones de transmisión sexual entre ellas VPH, donde además se investigó respecto a los conocimientos sobre este tema en la población general y juvenil. Correnti *et al.* (2012) expusieron los resultados de este estudio en distintas regiones del país. Inicialmente se determinó que en todas las regiones estudiadas, la infección más frecuente fue la de VPH, seguida de *Chlamydia* y Herpes. En la Gran Caracas y Cojedes se detectó la presencia de sífilis en mujeres jóvenes.

La detección de VPH demostró que en la Gran Caracas el virus estuvo presente en 59% de la población estudiada; en Cumaná se detectó 46,3% de mujeres infectadas y en Cojedes, 40%. En Zulia la positividad fue de 36,5% y en Mérida de 21,6%.

Se estableció una red de centros de investigación preparados tecnológicamente para la detección temprana de ITS, y su participación en programas conjuntos de prevención con los entes gubernamentales de salud y educación.

En este estudio se diseñó y validó un instrumento que permitió determinar que la edad de inicio de la actividad sexual en esta población de jóvenes estaba entre 13 y 21 años. Esto indica que deberían comenzarse en la escuela primaria los esfuerzos de educación sexual y de prevención de enfermedades trasmisibles. Los medios más comunes para la obtención de la información sobre ITS fueron los

padres, las aulas de clases y la televisión. Esto señala que es sumamente importante llevar a cabo un programa de información y capacitación sobre ITS dirigido a padres y maestros, orientado a eliminar mitos y creencias erradas sobre la sexualidad infantil y juvenil.

Las infecciones de transmisión sexual más conocidas según el instrumento son: VIH, VPH, herpes genital y *Chlamydia*, por lo que un énfasis especial debe realizarse en los métodos para su prevención. Sin embargo, se observó un fuerte desconocimiento sobre las características de dichas enfermedades y acerca de los métodos de protección adecuados en cada caso.

Se requiere reforzar el uso de los métodos de prevención, ya que un gran número de personas manifestó no usarlos o haberlos usado esporádicamente, aun teniendo la información al respecto. Es necesario hacerlos más accesibles a la población y profundizar en la información sobre su uso, así como en la explicación de sus cualidades y aplicaciones a través de campañas publicitarias y educativas.

También es necesario, separar con mayor énfasis las funciones de prevención de embarazo y las de prevención de ITS, y apuntalar la importancia de la comunicación de la pareja para llevar a cabo una adecuada planificación familiar, lo que reduciría el número de madres y/o padres solteros, adolescentes, niños abandonados y otros problemas relacionados. En conclusión, estos datos brindan herramientas específicas para desarrollar campañas, programas de prevención y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual, para aclarar el panorama en cuanto a la población de riesgo, los medios a través de los cuales es más efectivo el mensaje y el tipo de mensaje que debe transmitirse en función de las necesidades de la población. Todo ello relacionado con la generación de planes adaptados a la realidad venezolana.

Metodologías moleculares para la detección de VPH

Otro tema importante que el grupo multidisciplinario ha abordado, es la evaluación y desarrollo de distintos métodos de diagnóstico

molecular, para la detección y estudio de genotipos de VPH. La gran variedad de estuches comerciales de VPH en el mercado (Poljak *et al.* 2015), complica la elección de la mejor prueba para los programas de detección del cáncer de cuello uterino. Sólo se deben utilizar pruebas de VPH clínicamente validadas que demuestren una sensibilidad reproducible y consistentemente alta (Ronco *et al.* 2015). Por lo tanto, la gran mayoría de los ensayos de VPH disponibles en el ámbito comercial siguen siendo inadecuados para la detección porque no hay evaluaciones de rendimiento válidas en la literatura revisada por pares. A partir de julio de 2019, solo 15 ensayos del VPH cumplen con los criterios de directrices de consenso internacional para la detección del cáncer de cuello uterino primario.

Las pruebas basadas en la detección de ADN del VPH han demostrado ser una herramienta muy útil para el cribado y el seguimiento de infecciones cervicales. Michelli *et al.* (2011) compararon tres métodos para la detección de ADN del VPH junto con el análisis de la citología y colposcopia. Se recogieron muestras cervicales de 100 mujeres sexualmente activas en Mérida, en el oeste de Venezuela. La infección por VPH se examinó utilizando ensayos Híbrido de Captura 2 (HC2), L1-Nested-PCR y E6/E7-PCR en tiempo real. El 40% de las muestras (40/100) fueron positivas por el VPH al menos por uno de los métodos de detección. La prueba de HC2 detectó VPH en 12% de las muestras. Los PCR L1 y E6/E7 mostraron una sensibilidad del 50% y una especificidad del 77%. La tasa de concordancia entre HC2 y ambos ensayos fue del 65%. El valor de Cohen Kappa mostró una concordancia moderada entre HC2 y ambos métodos de PCR (0,55; CI 95%). También se evidenció una concordancia moderada cuando se compararon los PCR L1- y E6/E7 (=0,48 s; CI 95%). Hubo una asociación significativa entre la prueba de Schiller y E6/E7-PCR (p=0,006) para la infección por el VPH.

Existe una concordancia aceptable entre los tres ensayos para la detección del VPH. Sin embargo, es necesario analizar más a fondo los diferentes formatos de PCR para elegir el método correcto para las pruebas de VPH. Estas investigaciones fueron posibles ya que

previamente se realizaron dos trabajos previos para diseñar y evaluar el sistema de PCR en tiempo real, con el objetivo de ser empleado para la detección, genotipificación, carga viral y lo más importante; la inserción del genoma viral en el ADN humano como marcador de progresión. (Michelli *et al.* 2010, Jurguensen *et al.* 2010).

DISCUSIÓN

Las distintas investigaciones en las cuales ha participado el Laboratorio de Microbiología Molecular del Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit, permitió consolidar un grupo de trabajo científico en el área de la infección causada por el virus de Papiloma Humano. Es importante destacar que el Laboratorio de Microbiología Molecular no solo representa un laboratorio de investigación sino que realiza labores de servicio a los pacientes que acuden a la institución y otros centros públicos asociados; hasta el momento se han procesado unas dos mil muestras para el diagnóstico molecular y la tipificación del virus. Las muestras, principalmente, han sido provenientes de pacientes que acuden al Servicio de Dermatología del Instituto, así como también de los Servicios de Ginecología y Urología del Hospital Vargas y la Unidad de ITS del Hospital Universitario de Caracas. En este contexto, el laboratorio da respuesta de diagnóstico molecular en la detección y genotipificación del virus, lo cual contribuye de manera invaluable en el diagnóstico preciso, así como en la orientación del tratamiento y seguimiento del paciente infectado.

El grupo de investigación se ha orientado desde su constitución, en los estudios de agentes infecciosos relacionados con lesiones neoplásicas de distintas índole. Además, participa activamente en las actividades docentes institucionales y universitarias. La breve sinopsis de la trayectoria del grupo orientada principalmente al virus papiloma humano, deja en claro que es posible analizar muestras biológicas de todo tipo para la búsqueda viral, los resultados indican que en Venezuela los VPH de alto riesgo que mayormente circulan en pacientes con lesiones intraepiteliales del CU son el VPH-16 y VPH-18 y que

los VPH de bajo riesgo como el 6 y el 11 se presentan con mayor frecuencia en lesiones vulvares.

Lo más importante en el contexto del grupo de investigación es su permanencia en el tiempo, las interrelaciones con instituciones universitarias públicas y privadas, el acompañamiento en estudios de campo en población joven susceptible a sufrir estas infecciones, el interés en la labor educativa y de formación y apertura a participar en grupos multidisciplinarios.

CONCLUSIONES

El Laboratorio de Microbiología Molecular del Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit, ejerce sus funciones de investigación, docencia y servicio desde hace más de 23 años.

Ha participado en distintos proyectos de investigación a nivel nacional e internacional en el área de microorganismos asociados a cáncer.

El grupo de investigación ha sabido establecer alianzas estratégicas con varias Universidades y otras instituciones en el país para abordar la problemática del cáncer del cuello uterino y su relación con el virus de Papiloma Humano.

REFERENCIAS

- ALI F., KUELKER R., WASSIE B., (2012). "Understanding cervical cancer in the context of developing countries". *Ann Trop Med PH* 5(1): 3–15.
- AVILA M., CAVAZZA ME., VÁSQUEZ W., ORTEGA J., LÓPEZ Y., CORRENTI M., (2008). "Genotipificación del virus papiloma humano en pacientes con de condilomas acuminados". *Rev Soc Ven Microbiol* 28 (2).
- CAPOTE L. (2015)., "Epidemiology of cervical cancer in Latin America". *El cancer medical science.* 9:577.
- CERVICA CANCER: and NCD we can overcome. *Intercontinental Hotel, Geneva.* 19 May 2018. Disponible en: https://www.who.int/reproductivehealth/DG_Call-to-Action.pdf [Consultado: 1 de mayo 2020].
- CORRENTI M., RIVERA H., CAVAZZA ME., (1999). "Detection of Human Papillomavirus in oral squamous cell carcinomas in a venezuelan population". *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics* 88(2): 208.

- CORRENTI M., MEDINA F., CAVAZZA ME., RENNOLA A., AVILA M., FERNANDEZ A., (2011). "Human papillomavirus (HPV) type distribution in cervical carcinoma, low-grade, and high-grade squamous intraepithelial lesions in Venezuela women". *Gynecologic Oncology* 121, 52–531.
- CORRENTI M., CAVAZZA ME., TÉLLEZ L., CALLEJAS D., ÁVILA M., PLATA G., (2012). "Evaluación de las Infecciones de Transmisión Sexual en cinco regiones de Venezuela". *Revista Nuestra América*. Edición 3. Disponible en: http://revistanuestramerica.net/content/site/module/magazine/op/article/article_id/27/format/print/
- DE MARTEL C., FERLAY J., FRANCESCHI S., VIGNAT J., BRAY F., et al., (2012). "Global burden of cancers attributable to infections in 2008: A review and synthetic analysis". *The Lancet Oncology* 13(6): 607–615.
- IBÁÑEZ R., AUTONELL J., SARDÀ M., CRESPO N., PIQUE P., PASCUAL A., et al., (2014). "Protecting the under screened women in developed countries: The value of HPV test". *BMC Cancer* 14(1): 574.
- JIMENEZ C., CORRENTI M., SALMA M., CAVAZZA M.E., PERRONE M., (1998). "Detection of Human Papillomavirus (HPV) in benign lesions of the oral cavity". *International Dental Journal* 48:(5) 385–8.
- JURGENSEN C., VIELMA S., MICHELLI E., TELLEZ L., MENDOZA J., MUÑOZ et al., (2010). "Viral load and genome integration detection: Two molecular markers for HPV persistent infection". *International Journal of Infectious Diseases* 14, e475–e476.
- MICHELLI E., TÉLLEZ L., MENDOZA JA., JÜRGENSEN C., MUÑOZ M., PÉREZ S., et al., (2011). "Comparative analysis of three methods for HPV DNA detection in cervical samples". *Investigación Clínica* 52(4): 344–357.
- MICHELLI E., TELLEZ L., MENDOZA J., JURGENSEN C., BOTELLO W., CORRENTI M., et al., (2010). "Amplification of early genes of Human Papilloma Virus targeting nine virus genotypes. Mérida, Venezuela". *International Journal of Infectious Diseases* 14, e474.
- MOYA SJ., PIO DL., (2014). "Prevalence of cervical- uterine abnormalities associated with poverty levels at Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolome between 2011- 2013". *Rev Invest Univ Norbert Wiener* 3, 89–99.
- NORRILD B., *The 22nd International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop*. (2005). "Highlights from the molecular biology sessions". *Papillomavirus Report*. 2005; 16:203-5.
- PARKIN DM., PISANI P., FERLAY J., (1999). "Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990". *International Journal of Cancer* 80(6): 827–841.
- POLJAK M., (2015). "Towards cervical cancer eradication: Joint force of HPV vaccination and HPV-based cervical cancer screening". *Clinical Microbiology and Infection* 21(9): 806–807.
- POLJAK M., KOCJAN BJ., OSTRBENK A., SEME K., (2016). "Commercially available molecular tests for human papillomaviruses (HPV)". *Journal of Clinical Virology*, 76(Suppl 1), S3–S13.
- PULIDO AM., ANGULO AG, ÁVILA M, CAVAZZA ME., CRESPO L., VÁSQUEZ W., et al., (2011). "Infección por el Virus de Papiloma Humano (VPH) en mujeres: Características epidemiológicas, clínicas y patológicas". *Dermatol Venez* 49 (3-4).
- DE LA HOZ RESTREPO F., ALVIS GUZMAN N., DE LA HOZ GOMEZ A., RUIZ C., (2017) "Policies and processes for human papillomavirus vaccination in Latin America and the Caribbean". *Rev Panam Salud Publica* 41,1-8.
- RONCO G., ARBYN M., MEIJER CJLM., SNIJDERS PFJ., CUZICK J., (2015). "Screening for cervical cancer with primary testing for human papillomavirus, S1" in: Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al. (eds.), *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, Second edition –Supplements*. Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg.
- SIMMS K T., STEINBERG J., CARUANA M., SMITH, MA., LEW JB., SOERJOMATARAM I., et al., (2019) "Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020-99: A modelling study". *The Lancet Oncology* 20(3), 394–407.
- TÉLLEZ L., MICHELLI E., MENDOZA J. A., VIELMA S., NOGUERA M. E., CALLEJAS D., et al., (2015). "Persistent infection with high-risk human papilloma viruses: Cohort study, Mérida, Venezuela". *Ecancer medical science*, 9, 579.
- URRÚTIA G., BONFILL X., (2010). Declaración PRISMA: "Una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y meta-análisis". *Medicina Clínica* 135(11), 507–511.

AGRADECIMIENTOS

Nuestro agradecimiento a todos y cada uno de los pacientes que han participado voluntariamente en los

distintos estudios sobre la problemática de Virus de Papiloma Humano en el País.

A nuestra técnica histotecnóloga Sra. Yadira Ascanio por acompañarnos a lo largo de todos estos años de búsqueda científica y personal.