

FRECUENCIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN VARONES DE LA CIUDAD DE GUAYAQUIL ESTUDIADOS EN EL HOSPITAL DE SOLCA ENTRE ABRIL DEL 2012 Y DICIEMBRE DEL 2013

I.M KLEBER OLLAGUE – DR JUAN CARLOS RUIZ

Resumen

Introducción: La frecuencia de la infección genital por el VPH en los hombres ecuatorianos es elevada y puede estar relacionada con la alta incidencia de cáncer de cuello uterino en el Ecuador.

Métodos: se tomaron muestras genitales de 167 hombres (edad 20-73 años) entre el 2012 y 2013 por medio de cepillado y se analizó 37 genotipos del virus del papiloma humano (VPH).

Resultados: En 121 de las 167 muestras analizadas se identificó la presencia de ADN del VPH. Los tipos de VPH más frecuentes fueron 16 (18,18 %) , 6 (17,35 %) , 18 (16,52 %) , 11 (11,57 %) , 33 (8,26 %) y 66 (6,61 %) , que comprende el 66% de todos los casos positivos . En el 68,5 % se encontró al menos un genotipo de VPH de alto riesgo (HR- HPV) ya sean estas infecciones dobles, múltiples o simples. La mayoría (71%) correspondieron a infecciones simples, 14 % eran dobles, el 11,6% triples y el 3.4% correspondieron a infecciones múltiples.

Conclusiones: Las infecciones por VPH son muy altas entre este grupo etario y son causadas por los genotipos que demuestran una utilidad potencial de vacunación y no sólo para prevenir la enfermedad por VPH asociada a los hombres, sino también para reducir los cánceres asociados al VPH, tanto en hombres y mujeres.

Palabras claves: virus papiloma humano, linear array, verrugas genitales, varones

Abstract

Background : The frequency of HPV genital infection in Ecuadorian males is high and may be related to the high incidence of cervical cancer in Ecuador.

Methods: Genital samples of 167 males (aged 20 – 73 years) were obtained between 2011 and 2013 by brushing or swabbing and analyzed for 37 human papillomaviruses (HPV) genotypes.

Results: In 121 of the 167 analyzed samples HPV DNA was identified. The most frequent HPV types were 16 (18.18%), 6 (17.35%), 18 (16.52%), 11 (11.57%), 33 (8.26%) and 66 (6.61%), comprising 66% of all positive cases. In 68.5% at least one High Risk HPV (HR-HPV) type was found in simple double or multiple infections. The majority (71%) were simple infections, 14% were double, 11.6% triple and 3.4% multiple infections.

Conclusions: HPV infections are very high among this cohort and are caused by types that demonstrate a potential usefulness of vaccination and not only to prevent HPV disease associated to males but will coadjutate the campaign to reduce cancers associated to HPV both in women and men

Keywords: human papilloma virus, linear array, genital warts, males

Introducción

El cáncer cervicouterino es la principal causa de muerte en las mujeres del Ecuador de acuerdo al Registro Nacional de tumores del Guayaquil¹. Se calcula que aproximadamente fallecen 17 mujeres a la semana por esta patología. La relación que existe entre el cáncer cervicouterino y la infección del virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo están perfectamente establecidas como agente causal directo^{2,3}. En la actualidad existen muy pocos estudios para determinar la frecuencia del VPH y los diferentes genotipos en nuestra población⁴⁻⁸.

Este virus causa una infección transmitida sexualmente, en la cual, el varón está directamente involucrado. Sin embargo por falta de conocimiento y conciencia, el número de varones infectados por este virus está creciendo de manera desproporcionada¹⁰. Muchos estudios han establecido que la prevalencia de la infección por el VPH entre hombres ha variado enormemente¹¹. La interpretación de los resultados de los diferentes estudios es poco fiable ya que la toma de muestras en varones no ha sido estandarizada de manera adecuada, así como la diversidad de las poblaciones analizadas en los mismos. Debido a que la morbilidad y mortalidad de las infecciones por VPH está más asociada a las mujeres, pocos son los estudios realizados para obtener información epidemiológica de las infecciones de VPH en hombres^{12,13}, más aun cuando el bajo índice de cáncer de pene que ha sido reportado en la literatura no puede ser asociado a un alto porcentaje de VPH en los genitales masculinos.

En los Estados Unidos y Europa, el cáncer de pene o cáncer invasivo de pene (carcinoma de células escamosas, CCS) es raro, menos del 1% de todos los cánceres con una frecuencia de 0,81 por cada 100,000 hombres. La infección por el Virus del Papiloma Humano está establecida científicamente como agente causal directo en el 40% de estos casos^{15,16}. En un estudio realizado por Backes et al.¹⁷, el promedio de prevalencia del HPV en el carcinoma invasivo de pene obtenido de 7 estudios realizados en América del Sur que incluyeron alrededor de 302 casos fue del 39,7%. Según el último registro Nacional de Tumores del

Ecuador, el número de casos registrados en el periodo de 1990 al 2006 fue de 0,9% por 100,000 casos. En el periodo del 2003 al 2006 (4 años), fueron diagnosticados 42 casos, el cual representa el 1,1% de todos los cánceres reportados en ese periodo.

En nuestro medio, no existen estudios sobre la frecuencia de VPH en varones. Por lo tanto, este estudio tiene como objetivo reportar la frecuencia de VPH en varones Ecuatorianos usando una metodología disponible ("Linear Array Genotyping Test" by Roche), y la posterior identificación de los genotipos de VPH de alto y bajo riesgo incluidos en el método anteriormente mencionado.

Materiales y Métodos

Este es un estudio observacional descriptivo en el que se registran todos los pacientes que acuden al "Laboratorio de biología Molecular" de SOLCA con diagnóstico clínico presuntivo de infección por el VPH en el periodo de abril del 2012 a diciembre del 2013. La muestra incluyó al 100% de los varones que resultaron material recolectado para que la prueba sea suficiente en calidad y cantidad.

Los criterios de inclusión fueron sexo masculino, edad mayor de 18 años, sexualmente activo, con/sin lesión evidente de VPH. Se excluyeron del estudio los pacientes con serología positiva para VIH, antecedentes de lesiones dérmicas distintas a VPH, pacientes con enfermedades reumatológicas.

Todas las muestras consistieron en células exfoliadas obtenidas por cepillado o hisopado de la corona, surco, cuerpo del pene, el escroto y prepucio (si el individuo no estaba circuncidado). Estas muestras fueron conservadas en viales estériles de agua destilada para luego extraer el DNA y proceder a genotipar las mismas mediante el procesador "Linear Array HPV Genotyping Test (ROCHE)", que detecta 37 diferentes tipos de HPV incluyendo los oncogénicos (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 y IS39), no oncogénicos (6, 11, 40, 42, 54, 61, 70, 72 y 81) y los indeterminados (55, 62, 64, 67, 69, 71, 83 y 84).

Para el análisis de las variables se creó una base de datos en Microsoft Excel 7.0, de las variables cuantitativas continuas se obtuvo promedio y desviación estándar; para las variables cualitativas se obtuvo el porcentaje respectivo.

Resultados

La muestra total fue de 167 pacientes cuya edad promedio fue de 38.5 años. Dentro de las características basales recolectadas, en la clasificación por grupos etarios se observa que el grupo de 20 – 30 años es el más numeroso con 58 pacientes (34.7%), seguido en orden descendente por los demás grupos. Se encontró también que más del 85% de los varones estudiados eran no circuncidados (142/167). La mayoría de los pacientes estudiados eran casados (79.6%) y con hábito tabáquico (67.1%). Las características basales se encuentran resumidas en la Tabla 1.

Tabla 1. Características basales de población en estudio*

Variables	N=167
Edad	38.5 ± 11.8
20 – 30	58 (34.7)
31 – 40	50 (29.9)
41 – 50	45 (26.9)
>50	14 (8.5)
No Circuncisión	142 (85)
Estado civil	
Soltero	34 (20.3)
Casado/Unido	133 (79.6)
Hábitos - Tabaco	112 (67.1)

*Valores en paréntesis corresponden a los porcentajes de cada grupo; valores ± corresponden a desviación estándar

De los hombres que fueron atendidos en el laboratorio de biología molecular de SOLCA para determinar la presencia de ADN del VPH, 121 (72.4%) dieron positivo para la infección de distintos genotipos de alto y bajo riesgo. Todas las muestras fueron consideradas apropiadas en calidad y en cantidad (Tabla 2).

Entre los pacientes que resultaron positivos para la infección por VPH, se encontró que fue mayor entre los pacientes que pertenecen al grupo etario de 31 a 40 años (92%), seguido del grupo de 20 a 30 años (87.9%), con un menor número de casos el grupo de 41 a 50 años (46.7%) y por último los pacientes mayores de 50 años (21.4%)(Figura 2).

La mayoría de los pacientes infectados eran casados (80.2%) y reportaron ser fumadores (71.9%)

Tabla 2. Resultados de detección de VPH

	VPH (+) N= 121	VPH (-) N= 46
Edad*		
20 – 30	51 (87.9)	7 (12.1)
31 – 40	46 (92)	4 (8)
41 – 50	21 (46.7)	24 (53.3)
>50	3 (21.4)	11 (78.6)
Estado Civil		
Soltero	24 (19.8)	10 (21.7)
Casado/Unido	97 (80.2)	36 (78.3)
Hábitos - Tabaco	87 (71.9)	25 (54.3)

*Los porcentajes reportados en base al total de pacientes por grupo etario

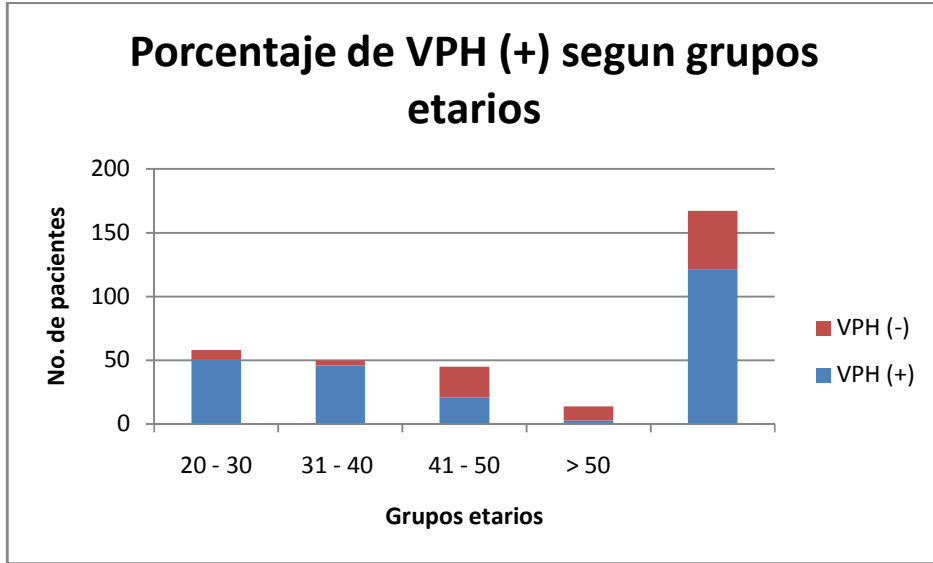


Figura 2. Representación de porcentajes de pacientes VPH (+) según los grupos etarios

En el análisis de los pacientes infectados por el virus de VPH, se clasificaron los genotipos de alto y bajo riesgo (Tabla 3). En 85 pacientes (70.2%), se encontró al menos un virus de alto riesgo. El genotipo oncogénico más común, fue VPH tipo 16 (25.8%) seguido del tipo 18 (23.5%), tipo 33 (10.6%) y tipo 66 (6%). En los pacientes que sólo contrajeron virus de bajo riesgo (29.8%), el tipo 6 (30.6%) fue el más común (Figura 3).

Se analizó además la presencia de uno o más virus concomitantes en el mismo individuo. Se halló que la mayoría se presentó como infección única (71.1%), seguida por una presentación doble (14%), triple (11.6%) y en los casos más raros, múltiple (3.3%) (Tabla 3).

Tabla 3. Resultados de pacientes con infección por VPH

	VPH (+) N=121
Genotipo	
Alto Riesgo*	85 (70.2)
16	22 (25.8)
18	20 (23.5)
33 ^a	9 (10.6)
66 ^b	5 (6)
Otros	29 (34.1)
Bajo Riesgo	
6 ^c	11 (30.6)
11	4 (11.1)
6, 11	4 (11.1)
Otros	17 (47.2)
Infección	
Única	86 (71.1)
Doble	17 (14)
Triple	14 (11.6)
Múltiple	4 (3.3)

*Pacientes con al menos un genotipo de alto riesgo en el caso de asociación con varios genotipos

^a Un caso de encuentra incluido en el virus tipo 18 por asociación

^b 3 casos se encuentran incluidos en el virus tipo 18 por asociación

^c Incluido un caso asociados a otro genotipo

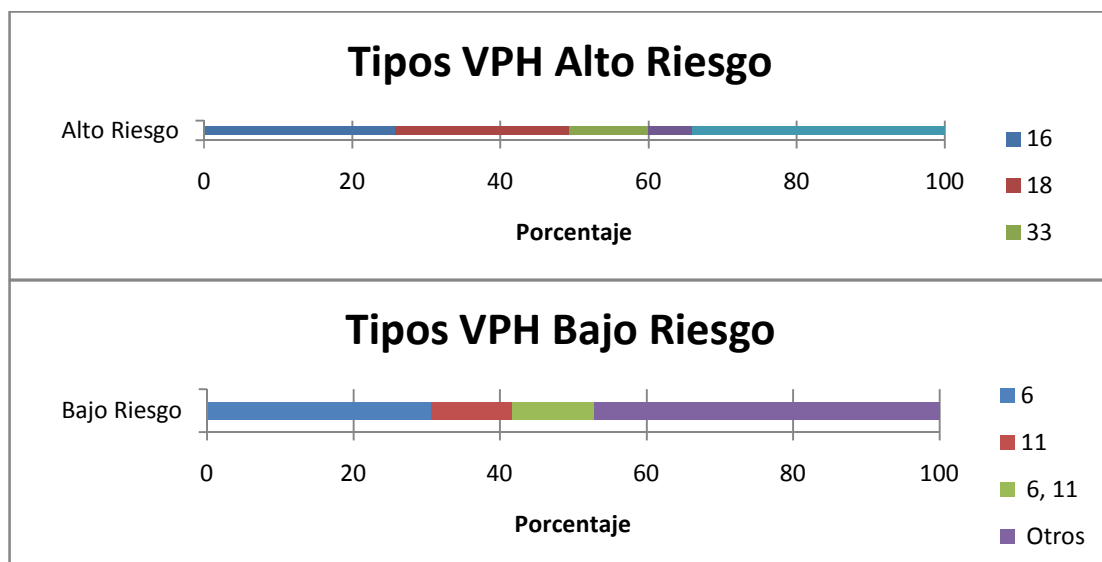


Figura 3. Porcentajes de presentación de los genotipos de alto y bajo riesgo más frecuente

Discusión

En este estudio se estableció la positividad del 72.46% de los casos (121/167) para cualquiera de los 37 tipos de VPH detectados por el procesador Linear Array. Este porcentaje es superior al descrito por Giuliano et al ¹⁹ (65.2%) en una población de pacientes de diversas nacionalidades, Brasil, México y Estados Unidos y también a un estudio realizado entre militares mexicanos realizado por Lajouss et al ²⁰ (44.6%). Sin embargo, en el estudio de Giuliano et al¹⁹ la población brasileña presentó un porcentaje de positividad casi idéntico al de este estudio (72.3%).

El grupo etario con más prevalencia de VPH fue identificado en aquellos entre 31 y 40 años, seguido por el grupo de 20 - 30 años. De 50 pacientes, 46 fueron VPH positivo (92%) y en el otro grupo de 58 pacientes, 51 se encontraban infectados con alguno de los virus de VPH (87.9%), lo que revela el alto índice de personas jóvenes sexualmente activas que ya han contraído el virus. Otro dato interesante, es el alto número de pacientes fumadores. Se ha comprobado que el hábito de fumar, aumenta del riesgo de positividad para VPH con el número de cigarrillos por día^{21 22}. Se sospecha que el tabaco facilita la adquisición o la persistencia de la infección por VPH a través de la reducción de células de Langerhans y linfocitos CD4²³. Además, el tabaco puede disminuir la actividad de las células naturales asesinas y por ende afectar el sistema inmune innato²¹.

En los serotipos encontrados en este estudio los más frecuentes fueron el 16 y 18 de alto riesgo, que juntos representaron el 49.3%; y entre los virus de bajo riesgo, el 6 y 11 representaron el 52.8%. Las frecuencias encontradas son mayores que en estudios de otras poblaciones como la italiana reportada por Barzon et al²⁴ donde el VPH-6 (13%) fue el más común en todos los sitios anogenitales, seguido por el VPH-16 (7%). En el estudio de Giuliani et al¹⁹, el serotipo más común fue el VPH-16 aunque con una prevalencia más baja que la encontrada en este estudio (6.5%). En el caso de Brasil, fue el país con

valores más próximos de frecuencia de VPH-16 (10.8%), aunque cada país presento distintas variaciones en la presentación de serotipos que no se asemejan a lo encontrado en este estudio.

Los serotipos más frecuentes encontrados en este estudio tienen una alta relevancia en nuestro medio. Se sabe que existen dos tipos de vacunas contra el VPH, una bivalente contra los serotipos oncogénicos 16 y 18 y otra cuadrivalente contra los virus 16, 18, 6 y 11. En ambos casos, se ha demostrado su capacidad para prevenir de una manera segura el cáncer de cérvix y en el caso de la cuadrivalente previene también el desarrollo de lesiones genitales externas de bajo riesgo. En estudios actuales se ha implementado el uso de la vacuna en hombres y como resultado la prevención del desarrollo de lesiones genitales externas y la persistencia de la infección^{25,26}. La presencia del VPH de alto riesgo en los genitales masculinos, no significan la presencia de cáncer, ya que esta patología es bastante rara. Todavía no existen razones suficientes para vacunar a los varones. Sin embargo la presencia del VPH de alto riesgo si le confiere un alto riesgo de contraer cáncer cervico uterino a su pareja ^{27,28}, como se demuestra en éste estudio en que la mayoría de los pacientes, reportaron ser casados o en unión libre, lo que indica que con seguridad al menos una mujer será infectada por los serotipos encontrados en ellos.

En el presente estudio, los serotipos más frecuentes fueron el 16, 18, 6 y 11, lo que convierte a la población estudiada en idónea para la aplicación de vacunas en individuos más jóvenes. Es por esto, que el Ministerio de Salud Pública del Ecuador ha iniciado en el 2014 de manera acertada la vacunación de niñas de 9-11 años con la vacuna bivalente, y este estudio respalda e incentiva tal acción por los resultados obtenidos.

Entre las limitaciones de este estudio encontramos que solo pudieron ser identificados 37 de los 144 serotipos de VPH por el método de Linear Array, el método de muestreo fue no aleatorio lo que pudo haber introducido un sesgo, y el tamaño de la muestra es pequeño para representar toda la población y sacar conclusiones más amplias respecto al VPH en varones. Además, el hábito tabáquico fue autoreportado por lo que sus valores pueden estar sub o sobrestimados en base a las respuestas de los pacientes.

Conclusiones

Se realiza un gran esfuerzo a nivel mundial en relación a la detección temprana de cáncer cervical usando la citología convencional. Sin embargo, no hay conciencia de la importancia del papel de los varones como vector de transmisión del VPH generando un efecto “ping pong”, que aumenta la frecuencia de VPH indistintamente sea este de alto o bajo riesgo incluso en sociedades donde la promiscuidad es muy baja^{29,30}. Además, los serotipos encontrados con mayor frecuencia en este estudio son un incentivo para la creación de estrategias de prevención y vacunación efectiva para la disminución drástica de la morbimortalidad del cáncer cervicouterino en mujeres y lesiones anogenitales en hombres.

Bibliografía

1. Registro de Tumores SOLCA – Guayaquil. Cáncer en Guayaquil 2003-2006. Guayaquil: Eduquil (2011).
2. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *ClinMicrobiolRev* 16: 1-17 (2003).
3. ZurHausen H. Papillomavirus in the causation of human cancers – a brief historical account. *Virology* 384: 260-5 (2009).
4. Páez C, Konno R, Yeagashi N, Matsunaga G, Araujo I, Corral F et al. Prevalence of HPV DNA in Cervical Lesions in Patients from Ecuador and Japan, *Tohoku J Expe med.* 1006; 180;261-271.
5. Tornesello ML, Buonaguro L, Izzo S, Lopez G, Vega X, Maldonado CF et al, A Pilot Study on the Distribution of Human Papillomavirus Genotypes and HPV – 16 variantes in Cervical Neoplastic Lesions from Ecuadorian Women. *J Medical Virol* 80: 1959-1965 (2008).
6. Brown CR, Leon ML, Muñoz K, Fagioni A, Amador LG, Frain B et al. Human papillomavirus infection and its association with cervical displasia in ecuadorian women attending a private cancer screening clinic. *Brazil J Medical Biol Res* 42: 629-636 (2009).
7. González-Andrade F, Sánchez D. HPV genotyping in anogenital abnormal samples of Ecuadorian women. *CancerBiomark* 5(4): 225-32 (2009).
8. Feng Q, Cherne S, Winer RL, Popov V, Zambrano H, Yerovi C, et al. Evaluation of Transported Dry and Wet Cervical Exfoliated Samples for Detection of Human Papillomavirus Infection. *J ClinMicrobiol* 48(9): 3068-3072 (2010).
9. Bosch FX, Castellsagué X, Muñoz N, de Sanjosé S, et al. Male Sexual Behavior and Human Papillomavirus DNA Key Risk Factors for Cervical Cancer in Spain. *Journal of theNationalCancerInstitute* 88 (15): 1060-1067 (1996).

10. Brewer NT, Ng TW, McRee A-L, Reiter PL. Men's beliefs about HPV-related disease. *J BehavMed.* 33(4):274-81 (2010).
11. Dunne EF, Nielsen CM, Stone KM, Markowitz LE and Giuliano AR. Prevalence of HPV Infection among men: A systematic Review of the Literature. *JID* 194: 1044-1057 (2006).
12. Partridge JM and Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *LancetInfectDis* 6: 21-31 (2006).
13. Nielson CM, Flores R, Harris RB, Abrahamsen M, Papenfuss MR, Dunne EF, Markowitz LE and Giuliano A. Human Papillomavirus Prevalence and Type Distribution in Male Anogenital Sites and Semen. *CancerEpidemiolBiomarkersPrev.* 16(6): 1107-1114 (2007).
14. Hernandez BY, Barnholtz-Sloan J., German RR, Giuliano A. et al. Burden of Invasive Squamous Cell Carcinoma of the Penis in the United States, 1998 – 2003. *Cancer* 15:113 (10 suppl) 2883-2891 (2008).
15. Miralles-Guri C, Bruni L, Cubilla AL, Castellsagué X, Bosch FX, de Sanjosé. Human papillomavirus prevalence and type distribution in penile carcinoma. *J ClinPathol* 62:870-878 (2009)
16. IARC Human Papillomavirus. IARC Monographs on the Evaluation of carcinogenic risk to humans. *IARC Press* Vol. 90 (2007).
17. Giuliano AR, Tortolera-Luna G, Ferrer E, Burchell AN, de Sanjose S et al. Epidemiology of Human Infection in Men, Cancers other than Cervical and Benign Conditions. *Vaccine* 26 S: K17 – K 28 (2008).
18. Backes DM, Kurman RJ, Pimenta JM and Smith JS. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. *Cancer Causes Control* 20:449-457 (2009).
19. Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa L et al. The Human Papillomavirus Infection in Men Study: Human Papillomavirus Prevalence and Type Distribution among Men Residing in Brazil, Mexico and the United States. *CancerEpidemiolBiomarkersPrev* 2008;17:2036-2043.

20. Lajous M, Mueller N, Cruz-Valdéz et al. Determinants of Prevalence, Acquisition, and Persistence of Human Papillomavirus in Healthy Mexican Military Men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14:1710-1716 (2005).
21. Vaccarella, S., Herrero, R., Snijders, P. J., Dai, M., Thomas, J. O., Hieu, N. T., ...&Franceschi, S. (2008). Smoking and human papillomavirus infection: pooled analysis of the International Agency for Research on Cancer HPV Prevalence Surveys. *International journal of epidemiology*, 37(3), 536-546.
22. Vaccarella, S., Lazcano-Ponce, E., Castro-Garduño, J. A., Cruz-Valdez, A., Díaz, V., Schiavon, R., ...&Franceschi, S. (2006). Prevalence and determinants of human papillomavirus infection in men attending vasectomy clinics in Mexico. *International journal of cancer*, 119(8), 1934-1939.
23. Campaner, A. B., Nadais, R. F., &Galvao, M. A. L. (2009). The effect of cigarette smoking on cervical langerhans cells and T and B lymphocytes in normal uterine cervix epithelium. *International Journal of Gynecologic Pathology*, 28(6), 549-553.
24. Barzon L, Militello V, Pagni S, Franchin E, Dal Bello F, Mengoli C and Palù G. Distribution of Human Papillomavirus in the Anogenital Tract of Females and Males. *J Med Virol* 82: 1424-1430 (2010).
25. Giuliano, A. R., Palefsky, J. M., Goldstone, S., Moreira Jr, E. D., Penny, M. E., Aranda, C., ...&Guris, D. (2011). Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *New England Journal of Medicine*, 364(5), 401-411.
26. Fairley, C. K., Hocking, J. S., Gurrin, L. C., Chen, M. Y., Donovan, B., & Bradshaw, C. S. (2009). Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. *Sexually transmitted infections*, 85(7), 499-502.

27. Hong No J, Mi-Kyung Kim, Yong-TarkJeon, Yong-Beom K and Yong-Sang S. Human Papillomavirus Vaccine: Widening the Scope for Cancer Prevention. *Mol Carcinog*. 50(4):244-53 (2011).
28. Elbasha EH, Dasbach EJ and Insinga RP. Model for Assessing Human Papillomavirus Vaccination Strategies. *Emerg Infect Dis*. 13(1):28-41 (2007).
29. Franceschi S, Castellsagué X, Dal Maso L, Smith J et al. Prevalence and determinants of Human Papillomavirus genital infection in men. *Br J Cancer* 86: 705-711 (2002).
30. Giraldo PC, Eleutérico Jr. J, Cavalcante DI, Goncalves AK et al. The role of high-risk HPV-DNA testing in the male sexual partners of women with HPV-induced lesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 137: 88-91 (2008).