

Estudio piloto para identificar Virus del papiloma humano en pacientes de Cundinamarca Colombia, con lesiones premalignas y carcinoma de cérvix

Pilot study to identify human papillomavirus in patients from Cundinamarca, Colombia, with premalignant lesions and cervical carcinoma

Isabel Cristina Almonacid¹, Carmen Cecilia Almonacid², Yenni Catherine García³,
Claudia Emilce Cifuentes⁴, Diana Esmeralda Andamayo de Castillo⁵

Resumen

Introducción. Aunque el VPH es considerado el agente causal de displasias y cáncer cervicouterino, algunos de estos casos no demuestran su presencia. Su identificación aportará información que contribuirá al entendimiento de esta condición. **Objetivo.** Identificar la presencia del VPH en biopsias cervicouterinas de pacientes con lesiones premalignas y carcinoma de cérvix, del departamento de Cundinamarca-Colombia. **Método.** Se incluyeron 56 biopsias de cérvix de mujeres de la Red de Salud Pública de Cundinamarca. Se realizó extracción y cuantificación de ADN, seguida por genotipificación con el kit comercial (INNO-LiPA HPV Genotyping Extra II). **Resultados.** El rango de edad fue de 26 a 89 años (Md 41; RIC=15). 87.5% fueron lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (LIEAG), encontrándose un carcinoma escamocelular (CEC) infiltrante en paciente de 89 años. La positividad para VPH fue 79%. Se identificaron 12 genotipos de alto riesgo con predominio del VPH-16 (52,65%) sin encontrarse el VPH-18. En 9% de los casos hubo coinfección con dos genotipos y en 11% el genotipo no estaba incluido en el kit utilizado. Se observó que 58% de los genotipos identificados no están cubiertos por las vacunas actualmente disponibles. **Conclusiones.** El hallazgo de la enfermedad en mujeres menores de 25 y mayores de 65 años, así como la ausencia del virus en este tipo de lesiones,

1 Grupo de Investigación Laboratorio de Salud Pública de Cundinamarca, Colombia.
Grupo de investigación ECZA, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0218-9367>
Google Scholar: <https://scholar.google.com/citations?user=1XU99PoAAAAJ&hl=es&oi=ao>

2 Grupo de investigación ECZA, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Colombia.
Grupo de Investigación GICAEDS, Universidad Santo Tomás, Bogotá Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4793-5183>

3 Grupo de Investigación Laboratorio de Salud Pública de Cundinamarca, Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9146-776X>

4 Grupo de Investigación Laboratorio de Salud Pública de Cundinamarca, Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4304-2142>

5 Universidad Norbert Wiener. Lima, Perú.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3357-3537>

Correspondencia: isabel.almonacid@cundinamarca.gov.co

sugieren la necesidad de ampliar el rango de edad para tamización e implementar el Co-Test a partir de los 30 años. De igual manera, se demuestra la utilidad del tejido parafinado para detectar la infección por VPH.

Palabras clave: cáncer de cuello uterino, oncogénesis; tamización, virus del papiloma humano, biopsia.

Abstract

Introduction. Although HPV is considered the causative agent of cervical dysplasia and cancer, some of these cases do not show its presence. Identifying HPV will provide information that contributes to understanding this condition. **Objective.** Identify the presence of HPV in cervical biopsies of patients with premalignant lesions and cervical carcinoma, from department to Cundinamarca-Colombia. **Materials and methods.** 56 cervical biopsies from women to Cundinamarca Public Health Network were included. DNA extraction and quantification were performed, followed by genotyping with the commercial kit (INNO-LiPA HPV Genotyping Extra II). **Results.** The age range was 26 to 89 years (Md 41; IQR=15). 87.5% were high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL), with an infiltrating squamous cell carcinoma (SCC) being found in an 89-year-old patient. HPV positivity was 79%. 12 high-risk genotypes were identified with predominance of HPV-16 (52,65%) without HPV-18 being found. In 9% of cases there was coinfection with two genotypes and in 11% the genotype was not included in the kit used. It will be noted that 58% of the identified genotypes are not covered by the currently available vaccines. **Conclusions.** The finding of the disease in women under 25 and over 65 years of age, as well as the absence of the virus in this type of lesions, suggest the need to expand the age range for screening and implement the Co-test from the age of 30 years. Likewise, the usefulness of paraffinized tissue to detect HPV infection is demonstrated.

Keywords: uterine cervical neoplasms, oncogenesis, screening, human papillomavirus, biopsy.

Introducción

El cáncer de cuello uterino, producido por el virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR), es la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres a nivel mundial (1,2) y continúa siendo un problema en Latinoamérica (2,3) y en países en vías de desarrollo, donde muestra una supervivencia media de 5 años tras el diagnóstico (4,5).

La aplicación de programas de cribado para la detección temprana de lesiones premalignas y cáncer cervical basados en la citología de cuello uterino y la identificación molecular de ADN-VPH como pruebas de tamizaje para detectar la enfermedad y la infección, permiten captar mujeres en riesgo de desarrollar la enfermedad. Sin embargo, aunque estas estrategias han demostrado ser efectivas en la reducción de la incidencia y mortalidad por esta patología, no han logrado erradicarla (1).

A pesar de que estos programas son considerados el escenario ideal, se ha demostrado que hasta el 19% de los cánceres son negativos con las pruebas moleculares (6), situación que ha planteado la posibilidad de la existencia de cánceres de cérvix no asociados a la presencia del VPH (teoría de “golpe y fuga”), que propone que los virus facilitan la acumulación de mutaciones y promueven la inestabilidad genómica hasta que se vuelven prescindibles para el mantenimiento del tumor. Varios estudios han

informado la pérdida del genoma viral, episoma y/o oncogén en células tumorales, sin perder el fenotipo maligno (7).

Aunque el VPH-AR es un requisito previo para su desarrollo y una prueba positiva para este virus se ha convertido en una parte integral de las nuevas estrategias de detección (8), el tamizaje del cáncer de cuello uterino únicamente con prueba ADN-VPH presenta muchos interrogantes. Surgen preguntas con respecto a su efectividad, su riesgo a largo plazo y cuándo se constituye como la mejor opción para un paciente en particular. La adopción de las dos pruebas de tamización en forma conjunta (Co-test), ha demostrado maximizar la detección de la enfermedad y minimizar los daños asociados al no diagnóstico y sobretratamiento (6).

A medida que surgen nuevas evidencias con respecto a la historia natural del virus, la detección del cáncer de cuello uterino ha evolucionado hacia un proceso complejo que plantea la posibilidad de explorar las recomendaciones de la guía práctica clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas que incluyen estas dos pruebas de tamización (1,8), así como poder implementar nuevas tecnologías como la detección de ADN a partir de los tejidos fijados en formol (FFPE) para su posterior amplificación por PCR y detección viral.

Ello permitiría, el manejo de las pacientes con un enfoque basado en el riesgo y no solo en los resultados de las pruebas, con lo

que se esperaba se disminuya la prevalencia de la infección por VPH en la población general (10). Con base en esto se hace necesario llevar a cabo estudios que permitan ampliar el conocimiento en este campo (11).

Por lo anteriormente expuesto, el presente estudio tiene como objetivo identificar la presencia del virus y caracterizar los genotipos encontrados en biopsias de cuello uterino de pacientes del Departamento de Cundinamarca con diagnóstico de lesiones premalignas y carcinoma de cérvix, durante los años 2020-2022.

Materiales y métodos

El presente es un estudio piloto de tipo observacional descriptivo. El tamaño de la muestra (n=59) se determinó tomando como base un estudio previo realizado por este mismo grupo de investigación (1), aplicando la fórmula descrita por Viechtbauer (12). Previa exclusión de 4 casos que no cumplían con el criterio diagnóstico, se tuvo una población de estudio de 56 mujeres adultas diagnosticadas con lesiones preneoplásicas y cáncer de cuello uterino, pertenecientes a la Red de Salud Pública del Departamento de Cundinamarca, seleccionadas mediante muestreo no probabilístico por conveniencia. De estas pacientes se recibieron en total 224 cortes de parafina, obtenidos a partir de las respectivas biopsias de cérvix. Todo este material biológico debía venir acom-

pañado de los siguientes datos sociodemográficos: edad, diagnóstico histopatológico y municipio de residencia, así como del respectivo acuerdo de transferencia de material con fines de investigación. Los criterios de exclusión fueron: diagnóstico de Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado, no pertenecer a los laboratorios de la Red y no tener datos sociodemográficos o acuerdo de transferencia.

Extracción de ADN

Para la extracción de ADN se utilizó un pool de cuatro cortes por paciente. Se empleó la metodología manual de extracción de ácidos nucleicos por columna, usando el Kit NukEx Pure RNA/DNA de Gerbion (GmbH, Kornwestheim, Alemania), siguiendo las indicaciones del fabricante (13).

La cuantificación del ADN obtenido se realizó con el equipo NanoPhotometer (Implen, Munich, Alemania) (3) y se cuantificó la concentración de ADN presente en cada muestra mediante espectrofotometría en el equipo Biomate 3, Thermo Spectronic.

Genotipificación

La genotipificación se realizó mediante hibridación con el kit comercial INNO-LiPA HPV Genotyping Extra II (Fujirebio, Bélgica), siguiendo las instrucciones del fabricante. Este kit permite la identificación simultánea de 32 genotipos de VPH, 13 tipos del grupo de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35,

39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68), 6 del grupo potencial de alto riesgo (26, 53, 66, 70, 73 y 82) y 9 tipos del grupo de bajo riesgo (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61 y 81), a través de la amplificación del fragmento conservado del gen L1 de 65 pb (región SPF10 plus), que proporciona una alta sensibilidad y precisión (15,16).

Durante el procesamiento de la prueba se incluyó el control positivo suministrado por el fabricante, el cual contenía ADN plasmídico con secuencias diana de VPH clonadas. Este control permitió verificar la adecuada amplificación de la región SPF10 y la correcta hibridación de las bandas esperadas en la tira, incluyendo las líneas específicas de VPH, líneas de conjugado y el ADN humano (HLA-DPB1); este último control endógeno permitió controlar la calidad y extracción de cada una de las muestras. Adicionalmente se incluyó un control negativo, el cual contenía únicamente la mezcla de amplificación con agua libre de nucleasas esto con el objetivo de detectar posibles contaminaciones ambientales o de reactivos. La ausencia total de bandas específicas de VPH en este control, con presencia únicamente de la línea de conjugado, se consideró un criterio para validar la prueba (15,16).

Una muestra se consideró válida con la presencia simultánea de la línea de control de conjugado (CC) y la línea de control endógeno HLA-DPB1. En estas muestras, los

resultados positivos se definieron por la presencia de ≥ 1 línea específica de VPH, los negativos por ausencia de líneas VPH con controles válidos, y las no válidas por ausencia de HLA-DPB1 (15). En estos últimos casos, se repitió la amplificación con el mismo extracto de ADN, obteniendo los mismos resultados negativos para el control endógeno, por lo cual se consideraron no evaluables debido a insuficiencia de células humanas o presencia de inhibidores, y se excluyeron del análisis final. En consecuencia, los resultados presentados corresponden a 48 de las 56 mujeres inicialmente incluidas, y todas las conclusiones se basan exclusivamente en este subconjunto de muestras con resultados moleculares válidos.

Plan de análisis

Se realizó estadística descriptiva de los datos sociodemográficos de la población. Se utilizaron frecuencias absolutas y relativas para la descripción de las variables nominales. Para su distribución se emplearon media y desviación estándar para variables con distribución normal, y mediana y rango intercuartílico (RIC) para aquellas con distribución no normal. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 20.

Consideraciones éticas

El trabajo fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación

de la Universidad Privada de Huancayo “Franklin Roosevelt”, mediante el Acta No 0047-2023. Así mismo, el Acuerdo de transferencia de material con fines de investigación cuenta con la aprobación del Comité de Investigación del Laboratorio de Salud Pública de Cundinamarca (Resolución 418 de 2023 expedida por la Secretaría de Salud de Cundinamarca) y de la oficina Jurídica de la Gobernación de Cundinamarca. En todo momento se protegió la confidencialidad de los datos.

Resultados

El rango de edad de las participantes fue de 26 a 89 años con una mediana de 41 años (RIC=15 años), ubicándose el mayor

porcentaje (85,4%) en el grupo de 30 a 64 años (Tabla 1). Es importante anotar que al retirar del análisis la única paciente con 89 años, se obtuvo una distribución normal de la edad con una media de 43 (DS= ± 10) años. Con respecto al diagnóstico histopatológico, el mayor porcentaje de los casos (87,5%) eran LIEAG que mostraron mayor prevalencia en la ciudad de Fusagasugá (37,4%). Se identificaron 6 cánceres correspondientes a 3 carcinomas escamocelulares in situ (CIS) y 3 CEC infiltrantes, uno de los cuales corresponde a una mujer de 89 años (2% de la población total). Tanto las LIEAG como los cánceres fueron predominantes en mujeres en el rango de 30 a 64 años (88,1% y 66,7% respectivamente, del total de cada lesión) (Tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas e histopatológicas de la población estudiada.

Variable	No	%
Grupo de edad		
< 30 años	5	10,4
30 a 64 años	41	85,4
65 y más años	2	4,2
Total	48	100
Municipio de residencia		
Bogotá	9	18,8
Girardot	5	10,4
Fusagasugá	18	37,5
Zipaquirá	10	20,8
Madrid	1	2,1
Cáqueza	5	10,4
Total	48	100

Variable	No	%
Diagnóstico histopatológico		
Lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG)	42	87,5
Carcinoma escamocelular (CCE)	6	12,5
Total	48	100
Tipo de lesión acorde con la edad		
	LIEAG. No (%)	CEC. No (%)
< 30 años	4 (8,3)	1 (2,1)
30 a 64 años	37 (77,1)	4 (8,3)
65 y más años	1 (2,1)	1 (2,1)
Total	42 (87,5)	6 (12,5)
Tipo de lesión acorde con el municipio		
	LIEAG. No (%)	CEC. No (%)
Bogotá	5 (10,4)	4 (8,3)
Cáqueza	4 (8,3)	1 (2,1)
Girardot	5 (10,4)	0
Fusagasugá	18 (37,4)	0
Madrid	0	1 (2,1)
Zipaquirá	10 (21)	0
Total	42 (87,5)	6 (12,5)

Nota: LIEAG lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado. CEC carcinoma escamocelular

El 79% (38) de los pools analizados fueron positivos para VPH, identificando en ellos 12 genotipos de alto riesgo. Predominó el genotipo 16 (52,65%) y en el 9% (3) de los casos se presentó coinfección con dos genotipos. En ninguna de las muestras se encontró el genotipo 18 y en el 10,53% (4) el genotipo no estaba incluido en el kit uti-

lizado. Así mismo, se observó que 58% (7) de los genotipos identificados no se encuentran cubiertos por las vacunas disponibles en la actualidad (Tabla 2). Es de anotar que, en uno de los casos de coinfección, correspondiente a una LIEAG, estaban presentes los genotipos 51 y 66, no incluidos en las vacunas actuales.

Tabla 2. Genotipos de VPH identificados en las muestras positivas.

Genotipo	No	%
VPH 16	20	52,65
VPH 31	2	5,26
VPH 33	1	2,63
VPH 35*	2	5,26
VPH 51*	2	5,26
VPH 52	1	2,63
VPH 53*	1	2,63
VPH 73*	1	2,63
VPH 82*	1	2,63
VPH 16 + 58	1	2,63
VPH 16 +59*	1	2,63
VPH 51* + 66*	1	2,63
Genotipo no identificado	4	10,53
Total	38	100

Nota: * genotipo no incluido en las vacunas actualmente disponibles

El 21% (10) de las muestras fueron negativas para el VPH. La totalidad de ellas eran LIEAG y el 80% (8) correspondían a mujeres en el rango de 30 a 64 años. En relación con el comportamiento por municipios, se

identificó que el 100% de los casos de Girardot y Madrid presentaban infección por VPH, seguidos por Zipaquirá (90%), Bogotá (89%) y Fusagasugá (61%) (Tabla 3).

Tabla 3. Comportamiento del papilomavirus en la población analizada.

	VPH negativo No (%)	VPH positivo No (%)
Grupo de edad		
< 30 años	2 (20,0)	3 (7,9)
30 a 64 años	8 (80,0)	33 (86,8)
65 y más años	0	2 (5,3)
Total	10 (100)	38 (100)
Tipo de lesión		
LIEAG	10 (100)	32 (84,2)
CCE	0	6 (15,8)
Total	10 (100)	38 (100)

	VPH negativo No (%)	VPH positivo No (%)
Municipio		
Bogotá	1 (10,0)	8 (21,1)
Cáqueza	1 (10,0)	4 (10,5)
Girardot	0	5 (13,2)
Fusagasugá	7 (70,0)	11 (28,9)
Madrid	0	1 (2,6)
Zipaquirá	1 (10,0)	9 (23,7)
Total	10 (100)	38 (100)

El genotipo 16 predominó tanto en las mujeres de 30 a 64 años (57,6%) como en las LIEAG (53,1%), identificando en Zipaquirá el mayor número de genotipos (5) seguido por Bogotá (4). Los genotipos no incluidos en las vacunas se encontraron en LIEAG del grupo de mujeres de 30 a 64 años. En contraste, los genotipos no identificados se distribuyeron en todos los rangos de edad en los dos tipos de patología (LIEAG y CEC). Llama la atención, que uno de los casos de cáncer, pertenecía a un genotipo no identificado (Tabla 4).

En el 7,9% (3) de los casos positivos se identificó coinfección, correspondiendo a mujeres en el rango de 29 a 33 años. El 67% (2) de ellos se clasificaron como LIEAG y se ubicaron en la ciudad de Bogotá y el 33% (1) correspondió a un CIS. En dos de los casos se detectaron genotipos que no están cubiertos por las vacunas disponibles (51, 59 y 66), destacando que en uno de ellos los dos genotipos no se encuentran cubiertos (51 y 66) (Tabla 5).

Tabla 4. Distribución de los genotipos del VPH en la muestra analizada.

Genotipo	16	31	33	35	51	52	53	73	82	16 y 58	16 y 59	51 y 66	No identificado	Total
	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)	No
Según el grupo edad (años)														
< 30	0	0	0	0	0	1 (33,3)	0	0	0	1 (33,3)	0	0	1 (33,3)	3
30 a 64	19 (57,6)	2 (6,1)	1 (3,0)	2 (6,1)	2 (6,1)	0	1 (3,0)	1 (3,0)	1 (3,0)	0	1 (3,0)	1 (3,0)	2 (6,1)	33
65	1 (50)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (50)	2
Total	20 (52,65)	2 (5,26)	1 (2,63)	2 (5,26)	2 (5,26)	1 (2,63)	1 (2,63)	1 (2,63)	1 (2,63)	1 (2,63)	1 (2,63)	1 (2,63)	4 (10,53)	38
Según el tipo de lesión														
LIEAG	17 (53,1)	1 (3,1)	1 (3,1)	2 (6,3)	2 (6,3)	1 (3,1)	1 (3,1)	1 (3,1)	1 (3,1)	0	1 (3,1)	1 (3,1)	3 (9,4)	32
CEC	3 (50,0)	1 (16,66)	0	0	0	0	0	0	0	1 (16,66)	0	0	1 (16,66)	6
Total	20 (52,65)	2 (5,26)	1 (2,63)	2 (5,26)	2 (5,26)	1 (2,63)	1 (2,63)	1 (2,63)	1 (2,63)	1 (2,63)	1 (2,63)	1 (2,63)	4 (10,53)	38
Según el municipio														
Bogotá	3 (37,5)	2 (25)	0	0	0	0	0	0	0	1 (12,5)	0	1 (12,5)	1 (12,5)	8
Cáqueza	2 (50)	0	0	0	0	1 (25)	0	0	0	0	1 (25)	0	0	4
Girardot	3 (60)	0	0	0	1 (20)	0	0	0	0	0	0	0	1 (20)	5
Fusagasugá	8 (72,7)	0	0	0	0	0	0	1 (9,1)	1 (9,1)	0	0	0	1 (9,1)	11
Madrid	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Zipaquirá	3 (33,4)	0	1 (11,1)	2 (22,2)	1 (11,1)	0	1 (11,1)	0	0	0	0	0	1 (11,1)	9
Total	20 (52,7)	2 (5,3)	1 (2,6)	2 (5,3)	2 (5,3)	1 (2,6)	1 (2,6)	1 (2,6)	1 (2,6)	1 (2,6)	1 (2,6)	1 (2,6)	4 (10,6)	38

Tabla 5. Descripción de los casos de coinfección.

Caso	Edad (años)	Diagnóstico	Genotipos identificados	Municipio
1	33	LIEAG	51 y 66	Bogotá
2	29	CIS	16 y 58	Bogotá
3	31	LIEAG	16 y 59	Cáqueza

Nota: CIS carcinoma in situ

Discusión

Debido a su transmisibilidad, la mayoría de los hombres y mujeres sexualmente activos adquieren la infección en el transcurso de su vida (17). En las mujeres la mayoría de las infecciones ocurren en menores de 25 años. Después de esta edad, la prevalencia disminuye rápidamente, observándose infecciones transitorias e indetectables. En un alto porcentaje el virus es eliminado en un periodo de 1-2 años y solo un pequeño número se hace persistente con un nuevo incremento a partir de los 30 años, condición que causa las lesiones premalignas y malignas del cuello uterino (18).

En concordancia con esto y a pesar de que las lesiones preneoplásicas se diagnostican en promedio a los 48 años, aproximadamente el 47% de las mujeres con carcinomas invasivos se detectan antes de los 35 años y el 10% en mayores de 65 (4), lo que coincide con lo encontrado en este estudio donde el 2% (1) de los carcinomas infiltrantes correspondía a mujeres mayores de 65 años.

En relación con la edad, la media encontrada fue de 43 años, dato que es inferior a lo reportado en la ciudad de Manizales (53 años), Europa (56 años) y países del Caribe (48 años) (19). Con respecto al rango de edad, la mayor prevalencia se ubicó entre los 30 y 64 años (85,4%), hallazgo similar a lo encontrado en otros países de América Latina como Ecuador, donde el grupo más frecuente para el año 2023 se ubicó entre los 45 y 49 años (20) y es un tanto distante de lo observado en EE.UU para el periodo 1999-2008, donde el 78% de los casos se diagnosticaron en mujeres con edades comprendidas entre los 30 a 39 años (21).

Así mismo, en el 86% (33) de las muestras de las mujeres con edades de 30-64 años, se detectó la presencia del virus, hallazgo que está de acuerdo con la “Guía de práctica clínica para la tamización, detección y tratamiento de lesiones preneoplásicas de cuello uterino” de Colombia (24), razón por la que implementa la prueba molecular para la identificación del VPH como método de tamización primaria a partir de esta edad. De igual manera se resalta en ella la importancia

de la genotipificación porque orienta el paso a seguir en el enfoque de tamización, triage y diagnóstico.

Dos (4%) de los casos se presentaron en mujeres mayores de 65 años. Es de anotar que la guía del año 2014 recomienda realizar tamización hasta los 65 años (24). Sin embargo, la nueva Guía nacional del año 2025 que se puede consultar como publicación anticipada, aconseja suspender la tamización en esta edad luego de dos resultados negativos consecutivos. Lo anterior recalca la importancia de acoger por parte de las mujeres y entidades prestadoras de salud, las recomendaciones dadas por las guías nacionales.

En 10 (26%) de los casos analizados no se detectó la presencia del virus mediante la prueba molecular; 8 (80%) en mujeres en el rango de edad de 30-65 y 2 (20%) en menores de 30. Aunque en el presente estudio no se tuvo acceso a la citología para realizar la respectiva comparación, en un reporte previo del mismo grupo de investigación (1) se identificó en la tamización, un caso (11%) con citología positiva para lesión preneoplásica y prueba molecular ADN VPH negativa. Es de anotar que el Co-test no está contemplado en la guía nacional.

En adición a lo descrito, cinco (10,4%) de los casos analizados se encontraron en mujeres menores de 30 años. Diversos estudios epidemiológicos complementan este

postulado al demostrar que la incidencia de cáncer de cuello uterino en mujeres jóvenes tiende al aumento (21,24), con una alta prevalencia de lesiones de alto grado en menores de 30 años (24) y que, se ha incrementado el riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino en mujeres mayores, lo que puede explicarse por la capacidad del virus para desarrollar infecciones persistentes al evadir o modular la respuesta inmune del huésped una vez infectado (17), asociado ello a una mayor probabilidad de no realizarse una prueba de tamización (25,26).

Se detectó el virus en el 79% (38) de las muestras amplificadas, encontrándose 12 genotipos de alto riesgo (16, 31, 33, 35, 51, 53, 58, 59, 66, 73 y 82), siendo el genotipo 16 el de mayor frecuencia (52,65%) acorde reportado con la literatura a nivel mundial. Llama la atención que no se encontró el genotipo 18, a pesar de que es el segundo más frecuentemente descrito en este tipo de lesión (17, 27) y que se identificó que en los municipios estudiados están circulando genotipos que no están incluidos en el kit comercial utilizado en el presente estudio.

Se identificaron 7 genotipos (35, 51, 53, 59, 66, 73 y 82) que no se encuentran cubiertos por las vacunas actualmente existentes. Adicional a ello una muestra correspondiente a LIEAG estaba coinfectada con dos de los genotipos no cubiertos (51,66). A pesar de que en la actualidad el nivel de prevención primaria establecido para el

cáncer de cuello uterino es la vacunación cuya seguridad y eficacia han sido ampliamente demostradas, uno de los principales desafíos sigue siendo que las vacunas no protegen contra todos los tipos oncogénicos de VPH (28). Esto plantea la necesidad de desarrollar vacunas que incluyan genotipos identificados en estudios poblacionales propios. Así mismo, se pone de manifiesto la necesidad de fortalecer de manera paralela a la implementación de los programas de vacunación, las estrategias de atención primaria encaminadas a disminuir la incidencia de la infección.

Se ha demostrado que la presencia de varios genotipos, especialmente AR-VPH, se asocia con mayor riesgo de desarrollar LIEAG y carcinoma cervicouterino, especialmente en personas jóvenes (< de 40 años) sexualmente activas (29), hallazgo que coincide con nuestros resultados que muestran que el 100% de las pacientes con coinfección por VPH son menores de 40 años, identificándose LIEAG en el 67% de los casos y CIS en el 33%. En nuestro estudio, los subtipos AR-VPH 16, 51, 58, 59 y 66 fueron identificados entre las pacientes con coinfección, siendo VPH16 el de mayor frecuencia (66,6%), datos que están en concordancia con lo encontrado por otros autores que identificaron en infecciones múltiples el predominio del VPH16 y la presencia del VPH 58 (29). Lo anterior se alinea con el postulado que relaciona las coinfecciones con la presencia de VPH-AR (29) lo que

aumenta la probabilidad de la integración viral, situación que conlleva a un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad y genera la necesidad de realizar un seguimiento clínico más estricto de estos casos.

La carcinogénesis por este virus ha sido bien establecida en las lesiones preneoplásicas y carcinomas de cuello uterino, sin embargo, se ha descrito que hasta un 5% de estos tumores no se encuentran asociados con la infección persistente por VPH (7). Se ha demostrado que hasta en el 19% de las mujeres con este tipo de lesiones no se identifica la presencia del virus utilizando solo la prueba molecular (1,6). Situación similar al presente estudio donde no se encontró VPH en el 21% (10) de las muestras analizadas. Aunque hasta el momento es difícil explicar este fenómeno, la teoría de “golpe y fuga” podría aclarar la ausencia de genoma viral en estos casos al proponer que la expresión de las oncoproteínas virales no es necesaria para el mantenimiento del cáncer, una vez que la infección viral ha causado suficiente alteración celular. En consecuencia, el virus puede eliminarse y no necesitarse para la progresión tumoral (1,7). Como complemento a este postulado, se ha demostrado que el tamizaje con las pruebas conjuntas (citología de cuello uterino más prueba ADN-VPH) en mujeres de 30-65 años, aumenta la sensibilidad para detectar lesiones preneoplásicas y cáncer de cuello uterino y que, una prueba conjunta negativa da una mayor protección contra

lesiones preneoplásicas hasta por 4 años en comparación con el uso individual de cada una de estas pruebas (6,30).

La fijación mediante formalina e inclusión en parafina son los procedimientos de referencia para conservar y almacenar por periodos prolongados de tiempo los tejidos procesados en los servicios de patología, demostrando ser útiles para la evaluación histomorfológica y el diagnóstico (31). Sin embargo, presentan una gran dificultad para realizar estudios moleculares debido a la facilidad con la que se degrada el ADN en este tipo de muestras (32). En este estudio se obtuvo una mediana de 0,87 en los valores de la relación A260/A280 nm y 0,15 en la relación A260/A230 nm, lo que indica una baja calidad del ADN obtenido, muy probablemente por una alta contaminación con compuestos aromáticos como fenoles y proteínas durante el proceso de extracción. A pesar de que no se evidenciaron valores dentro de los esperados y referenciados por la literatura, se pudo diferenciar entre muestras verdaderamente negativas y posibles falsos negativos mediante la evaluación del control endógeno (HLA-DPB1) en el ensayo. Las 48 muestras con control endógeno amplificado, aunque con relaciones A260/A280 nm y A260/A230 nm subóptimas, se consideraron verdaderamente negativas, ya que la amplificación exitosa del control interno endógeno demostró suficiencia de ADN funcional para la PCR. Por el contrario, las 8 muestras excluidas, presentaron ausencia de amplificación del

control endógeno, lo que, en el contexto de la baja calidad del ADN, sugiere falsos negativos potenciales por inhibición de la PCR o degradación del material genómico. Esta exclusión evitó sobreestimar la proporción de resultados negativos y minimizó el sesgo interpretativo. Estos hallazgos resaltan la robustez de los primers SPF10 para amplificar fragmentos pequeños (65 pb) incluso en ADN de baja integridad, pero también la necesidad de optimizar la desparafinación en estudios futuros mediante técnicas que mejoren la calidad del ADN, como métodos enzimáticos o kits comerciales específicos para tejidos fijados en formalina (33,34) y de manera concomitante la identificación de la infección por el virus del papiloma humano en este tipo de muestras.

Conclusión

Aunque el presente es un estudio piloto con un tamaño limitado de muestra, cuyos resultados por sí solos no constituyen suficiente evidencia para generar cambios en los lineamientos nacionales sobre la prevención y detección de la infección y de la enfermedad, aporta información que puede ser tenida en cuenta por los entes reguladores. Dentro de ella se contempla lo siguiente:

A pesar de que los datos encontrados en relación con el intervalo de edad promedio en el que se presentan las lesiones preneoplásicas y el cáncer de cuello uterino responden

a lo descrito en la literatura, la presencia de este tipo de lesiones en mujeres menores de 25 años y mayores de 65, plantea considerar este grupo poblacional dentro de los estudios y las medidas preventivas a desarrollar. Así mismo, el identificar la presencia de genotipos no incluidos en las vacunas disponibles en la actualidad, ratifica la necesidad de fortalecer de manera concomitante al tamizaje, las estrategias de prevención primaria, contemplando la posibilidad de elaborar vacunas que incorporen los genotipos específicos circulantes en cada población. De igual manera, el demostrar la ausencia del virus en biopsias de mujeres con estos diagnósticos, permite postular el uso del Co-Test a partir de los 30 años con el fin de identificar de manera oportuna estos casos, dándoles el tratamiento requerido. Por último, el estudio evidencia que el tejido parafinado es una muestra de fácil acceso que se puede utilizar para la detección de la infección por VPH.

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento a los laboratorios de citopatología del departamento de Cundinamarca que suministraron las muestras para el estudio, al laboratorio Labtronics S.A.S por aportar los reactivos requeridos para el proceso de extracción, al laboratorio Quimiolab S.A.S por aportar los reactivos para el proceso de amplificación y llevar a cabo el mismo y al laboratorio de Sa-

lud Pública de Cundinamarca, por el apoyo logístico brindado para el desarrollo y culminación del presente trabajo.

Conflicto de interés

Los autores aquí firmantes declaran no tener conflictos de interés de ningún tipo, relacionados con la publicación de este artículo: Isabel Cristina Almonacid Urrego, Carmen Cecilia Almonacid Urrego, Yenni Catherine García López, Claudia Emilce Cifuentes López, Diana Esmeralda Andamayo de Castillo.

Fuentes de Financiación

La investigación fue financiada por el Laboratorio de Salud Pública de Cundinamarca, Quimiolab S.A.S y Labtronics S.A.S. Es importante anotar que la participación de estas entidades financiadoras no condicionó el análisis ni la interpretación de los resultados.

Referencias

1. Almonacid I, García Y, Pinzón E, Cifuentes C, Almonacid C. Identificación del virus del papiloma humano (VPH) en diferentes muestras de pacientes con diagnóstico de lesiones de alto grado en cuello uterino. Estudio piloto en una población colombiana. *Nova*. 2023;21(40):181-94. <https://doi.org/10.22490/24629448.6924>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

3. Picconi MA. Detección del virus del papiloma humano en la prevención del cáncer cérvico-uterino. **Medicina (B Aires)**. 2013;73(6):585-96.
4. Tejada D, Serrano M, Gómez F, Nieto P. Cáncer de cuello uterino: estado actual de las vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH). **Oncología (Barc)**. 2007;30(2):14-31.
5. Ayala P, Paz J. Evaluación del conocimiento sobre el cáncer de cuello uterino y su prevención en mujeres adolescentes del municipio de Ricaurte, Nariño, Colombia. **Rev Criterios**. 2024;31(2). <https://doi.org/10.31948/rc.v31i2.4002>
6. Blatt AJ, Kennedy R, Luff RD, Austin RM, Rabin DS. Comparison of cervical cancer screening results among 256,648 women in multiple clinical practices. **Cancer Cytopathol**. 2015;123(5):282-88. <https://doi.org/10.1002/cncy.21544>
7. Ferreira D, Tayyar Y, Idris A, McMillan NAJ. A “hit-and-run” affair: a possible link for cancer progression in virally driven cancers. **Biochim Biophys Acta Rev Cancer**. 2021;1875(1):188476. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188476>
8. Lees BF, Erickson BK, Huh WK. Cervical cancer screening: evidence behind the guidelines. **Am J Obstet Gynecol**. 2016;214(4):438-43. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.10.147>
9. Baena del Valle JA, Ramos A, Gómez C, Gómez D. Comparison of DNA extraction methods from formalin-fixed paraffin sections for PCR amplification. **Rev Colomb Biotecnol**. 2013;15(1):172-79. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.10.147>
10. Schiffman M, Wentzensen N, Perkins RB, Guido RS. An introduction to the 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines. **J Low Genit Tract Dis**. 2020;24(2):87-9. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000531>
11. Arbeláez A, Carreño C, Coñazos L, Castillo A. Implementación de la nueva guía práctica clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino en mujeres de Cali, Colombia. **Infectio**. 2020;24(1):20-6. <https://doi.org/10.22354/in.v24i1.823>
12. Viechtbauer W, Smits L, Kotz D, Budé L, Spigt M, Serroyen J, et al. A simple formula for the calculation of sample size in pilot studies. **J Clin Epidemiol**. 2015;68(11):1375-379. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.04.014>
13. Secretaría Distrital de Salud. Boletín Décima Jornada Distrital de Epidemiología y Salud Pública “El cuidado y bienestar un lenguaje universal”. Bogotá: Secretaría Distrital de Salud; 2022. p. 24-6.
14. Harbor S, Schneider J, Solomons M, Sanderson M, Afrogheh A. An evaluation of high-risk HPV in squamous cell carcinomas of the lip in a South African cohort. **Head Neck Pathol**. 2024;18(1):36. <https://doi.org/10.1007/s12105-024-01639-0>
15. Van Hamont D, Van Ham M, Bakkers J, Massuger L, Melchers W. Evaluation of the SPF10-INNO LiPA human papillomavirus genotyping test and the Roche Linear Array HPV genotyping test. **J Clin Microbiol**. 2006;44(9):3122-129. <https://doi.org/10.1128/JCM.00517-06>
16. Dalla L, de Siqueira T, Santos I, Porto J, Milhomen A, Alencar R, et al. Detection of human papillomavirus and the role of p16INK4a in colorectal carcinomas. **PLoS One**. 2020;15(6):e0235065. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235065>
17. Zaldívar G, Molina F, Sosa C, Ávila J, Lloret M, Román M, Vega G. Cáncer cérvicouterino y virus del papiloma humano. **Rev Chil Obstet Ginecol**. 2012;77(4):315-21. <https://doi.org/10.4067/S0717-75262012000400014>
18. Domínguez S, Trujillo T, Aguilar K, Hernández M. Infección por el virus del papiloma humano en adolescentes y adultas jóvenes. **Rev Cubana Obstet Ginecol**. 2018;44(1):1-13.
19. Benítez C, Arias N, Arboleda WA. Cervical cancer incidence and patient survival in Manizales, Colombia, 2008-2012. **Rev Peru Med Exp Salud Publica**. 2020;37:438-45. <https://doi.org/10.17843/rpmpesp.2020.373.4838>
20. Argüello M, Tamayo P, Pulla J, Morquecho W. Caracterización clínico-epidemiológica del cáncer de cérvix. **J Health Med Sci**. 2024;10(1):51-5.

21. Arango M. Tendencias temporales del cáncer de cuello uterino invasivo en mujeres entre 20 y 39 años en Manizales, Colombia, 2003-2018. **Rev Méd Risaralda**. 2021;27(1):21-7. <https://doi.org/10.22517/25395203.24621>
22. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino. Guía No. 44. Bogotá: MSPS; 2014.
23. Jiménez D, Montaña K, Rentería M. Tamización de oportunidad para cáncer de cuello uterino en Bogotá: estudio de caso en el Instituto Nacional de Cancerología. **Rev Colomb Cancerol**. 2022;26(3):294-305. <https://doi.org/10.35509/01239015.768>
24. Patiño A, Ortiz R, Acosta M. Prevalencia de lesiones de alto grado en cérvix y factores epidemiológicos relacionados en mujeres menores de 30 años. **Médicas UIS**. 2024;37(2):23-34. <https://doi.org/10.18273/revmed.v37n2-2024002>
25. Yang CM, Sung FC, Hsue CS, Muo CH, Wang SW, Shieh SH. Comparisons of Papanicolaou utilization and cervical cancer detection between rural and urban women in Taiwan. **Int J Environ Res Public Health**. 2021;18(1):149. <https://doi.org/10.3390/ijerph18010149>
26. Medina Nolasco EK, Mendoza Buleje ER, Vilca Apaza GR, Mamani Fernández NN, Alvaro M. Tamizaje de cáncer de cuello uterino en mujeres de una región andina del Perú. **Arandu UTIC**. 2024;11(1):50-63. <https://doi.org/10.69639/arandu.v11i1177>
27. Tubón J, Córdova M. Incidencia del HPV en mujeres con relación a cáncer cervicouterino durante el periodo 2017-2022 en Ecuador. **Rev Cient Salud BIOSANA**. 2024;4(3):112-19. <https://doi.org/10.62305/biosana.v4i3.160>
28. Yousefi Z, Aria H, Ghaedrahmati F, Bakhtiari T, Azizi M, Bastan R, Eskandari N. An update on human papillomavirus vaccines: history, types, protection, and efficacy. **Front Immunol**. 2022;12:805695. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.805695>
29. Na J, Li Y, Wang J, Wang X, Lu J, Han S. The correlation between multiple HPV infections and the occurrence, development, and prognosis of cervical cancer. **Front Microbiol**. 2023;14:1220522. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1220522>
30. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology. **Lancet Oncol**. 2011;12(7):663-72. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70145-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70145-0)
31. Chung JY, Kim K, Ylaya K, Walker-Bawa K, Perry C, Star RA, Hewitt SM. The application of guanidinium to improve biomolecule quality in fixed paraffin-embedded tissue. **J Histochem Cytochem**. 2023;71(2):87-101. <https://doi.org/10.1369/00221554231159451>
32. Seyyedi N, Farjadian F, Farhadi A, Rafiei Dehbidi G, Ranjbaran R, Zare F, Behzad-Behbahani A. High-yield gold nanoparticle-based DNA isolation method for human papillomavirus genotypes from cervical cancer tissue samples. **IET Nanobiotechnol**. 2020;14(7):555-62. <https://doi.org/10.1049/iet-nbt.2020.0093>
33. Mitsa G, Guo Q, Goncalves C, Preston S, Lacasse V, Aguilar-Mahecha A, et al. A non-hazardous deparaffinization protocol enables quantitative proteomics of FFPE tissue specimens. **Int J Mol Sci**. 2022;23(8):4443. <https://doi.org/10.3390/ijms23084443>
34. Frazer Z, Yoo C, Sroya M, Bellora C, DeWitt B, Sanchez I, et al. Effect of different proteinase K digestion protocols and deparaffinization methods on yield and integrity of DNA extracted from formalin-fixed paraffin-embedded tissue. **J Histochem Cytochem**. 2020;68(3):171-84. <https://doi.org/10.1369/0022155420906234>

© 2026 – Isabel Cristina Almonacid, Carmen Cecilia Almonacid, Yenni Catherine Garcia, Claudia Emilce Cifuentes, Diana Esmeralda Andamayo de Castillo.



This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). Use, distribution, or reproduction in other forums is permitted, provided that the original author and copyright owner are credited and the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution, or reproduction is permitted that does not comply with these terms.