

PREVALENCIA DEL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO DE ALTO RIESGO EN UN GRUPO DE MUJERES INDÍGENAS DE LAS REGIONES DEL AMAZONAS Y LOS ANDES COLOMBIANOS

Presentado por
Paula Tatiana Angarita Melo
Yuri Paola Forero López

Asesores

Alejandro Castaño Vásquez., M.Sc
Sara Cecilia Soto de León. BSc., Dr.Sc.
Sandra Milena Camargo Pinzón BSc., M.Sc, Dr.Sc.

PROYECTO DE GRADO
PROGRAMA DE BACTERIOLOGIA Y LABORATORIO CLINICO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA

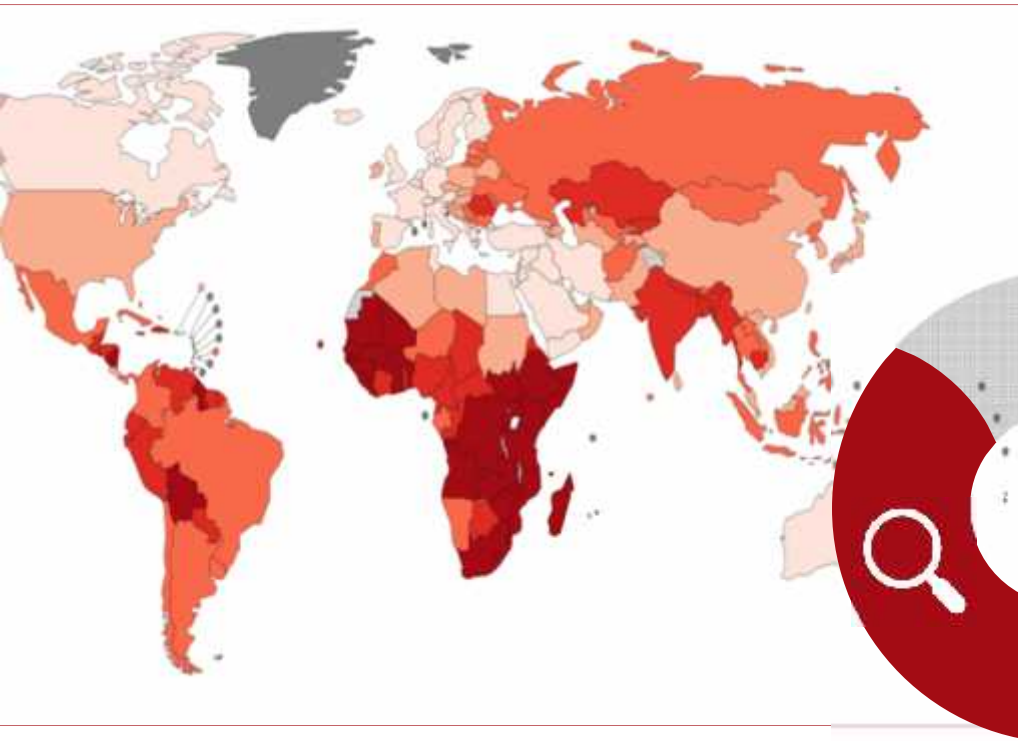


CONTENIDO

Introducción
Objetivos
Metodología
Resultados y
discusión
Conclusiones y
perspectivas



DISTRIBUCIÓN DEL CCU



528.000 casos

30 casos por cada
100.000 mujeres

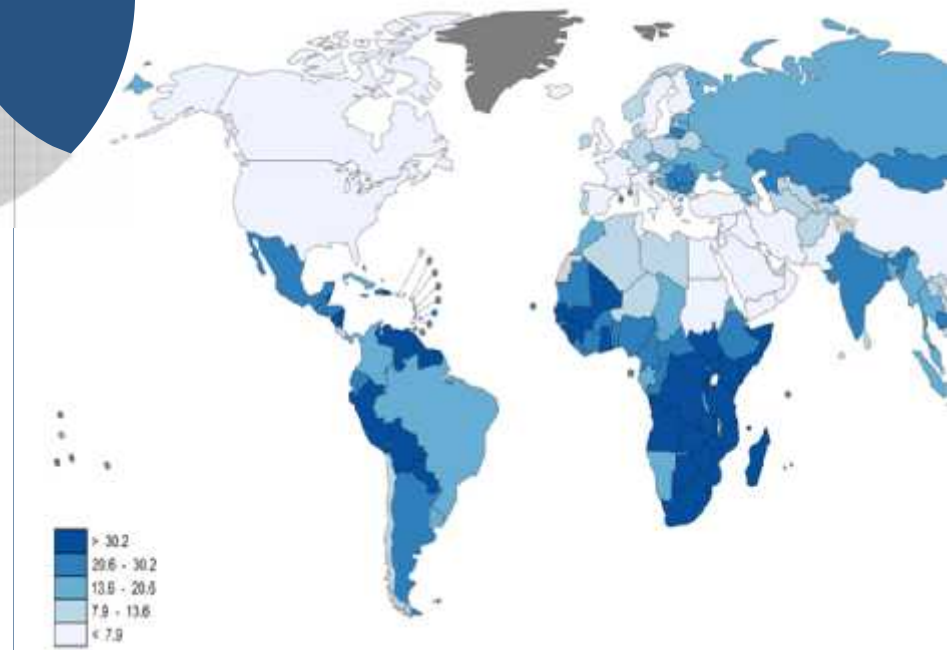


FOR RESEARCH ON CANCER. CANCER FACT SHEETS: CERVICAL CANCER [Internet]. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/pdf/fact-sheets/cancers/cancer-fact-sheets-16.pdf>

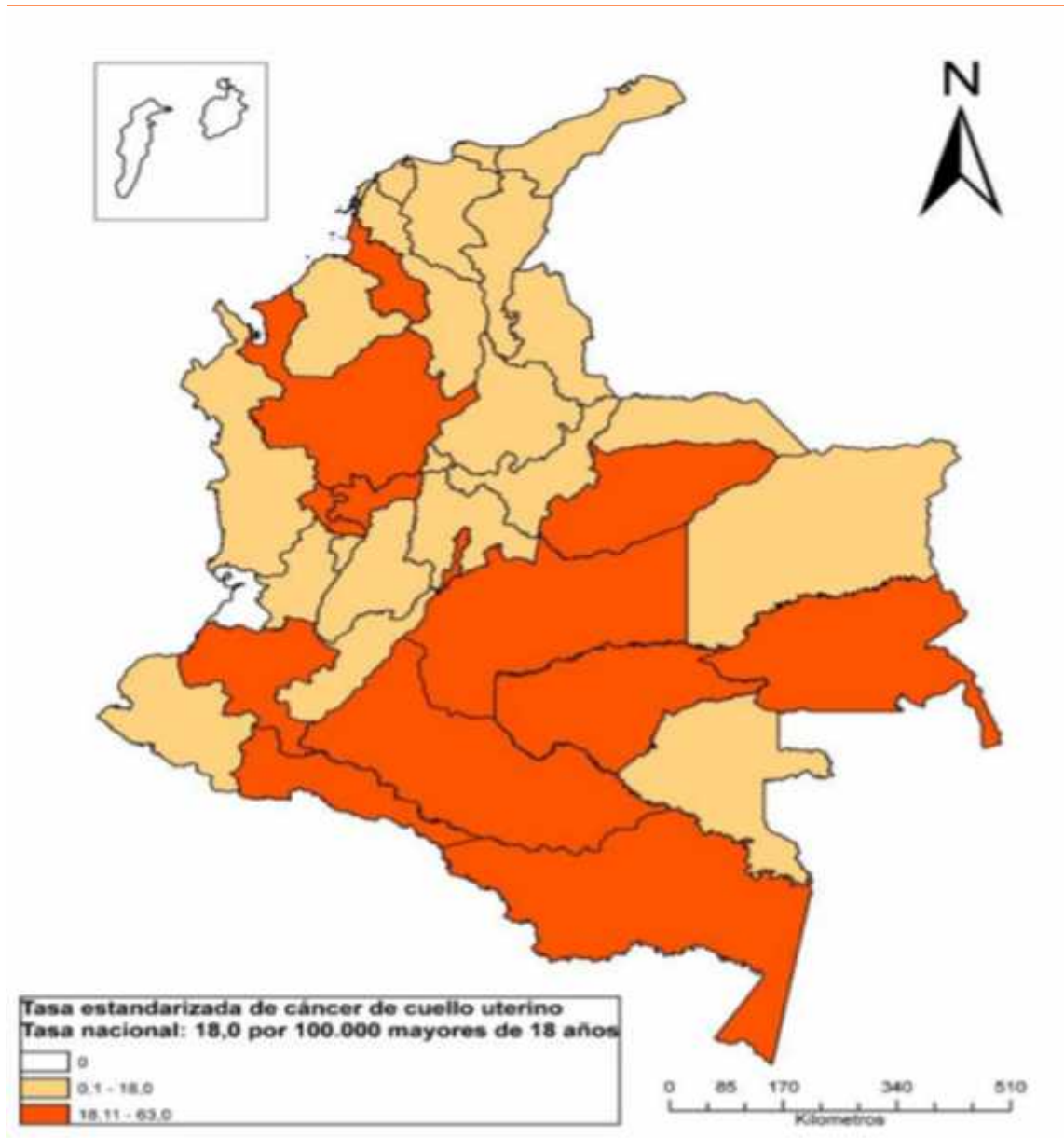


266.000 casos

6.8 casos por cada
100.000 mujeres



CCU EN COLOMBIA



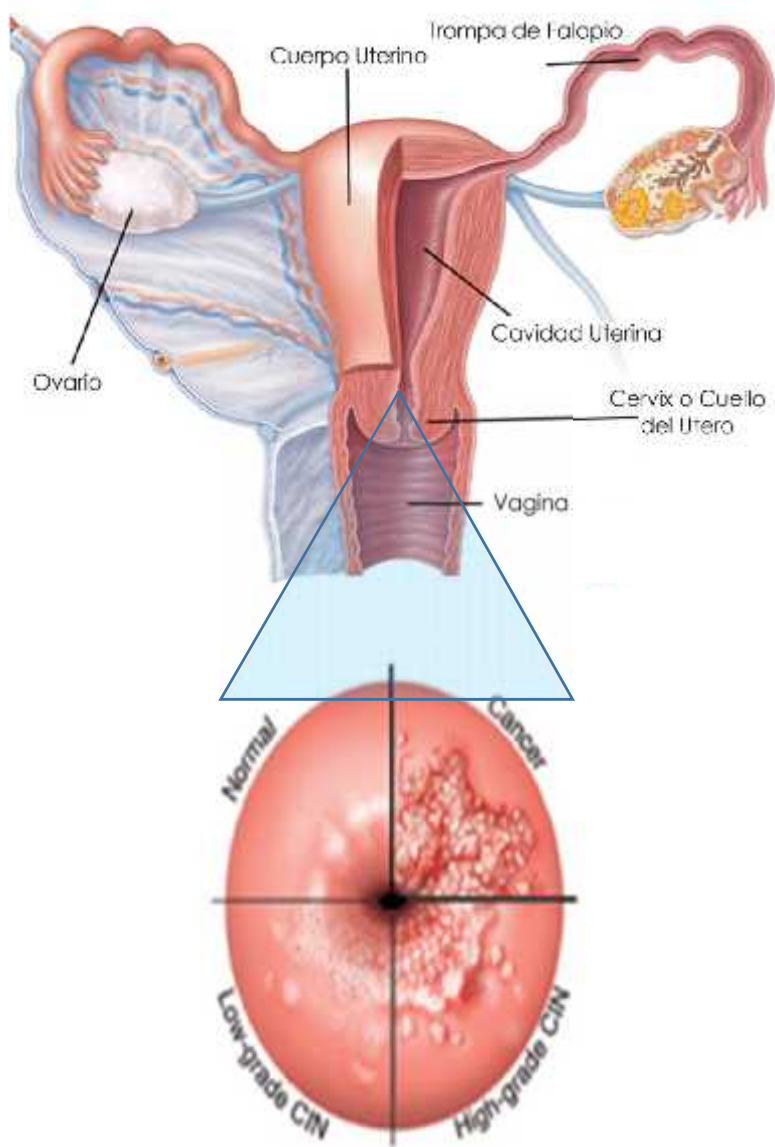
4.661 casos

18,7 casos por cada
100.000 mujeres

2^{da}

Causa de muerte por
cáncer en mujeres en
Colombia

RELACIÓN CCU Y VPH



Infección de
Transmisión Sexual



VPH

Infecciones
persistentes

Desarroll
de CCU

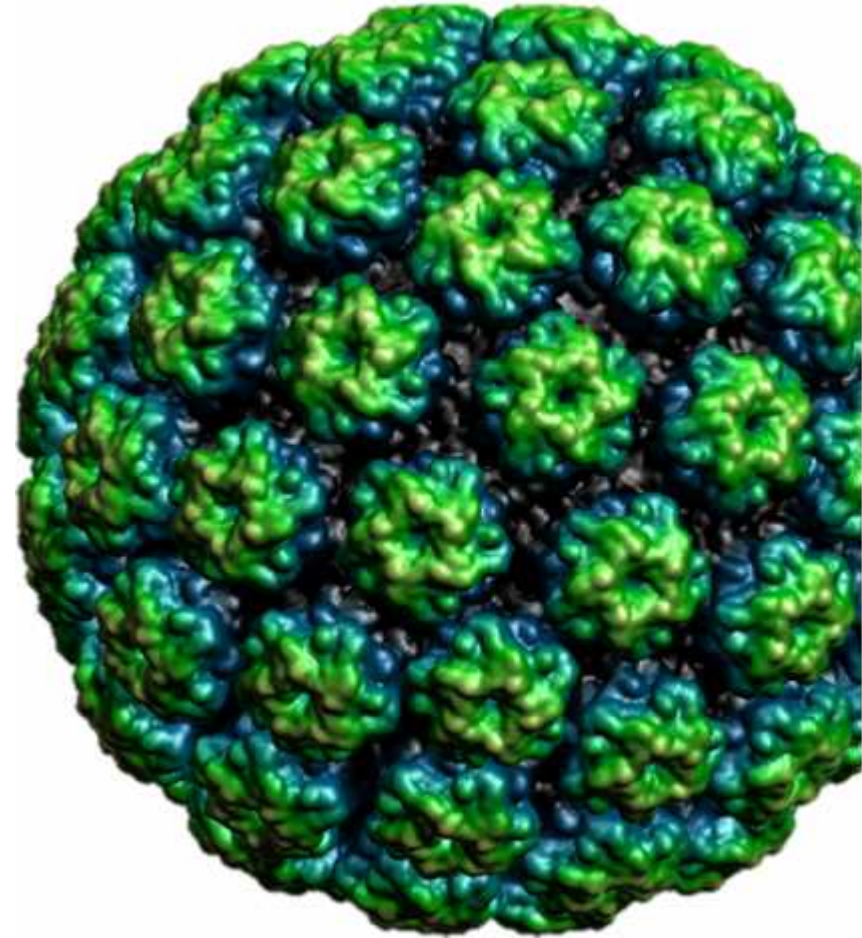
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Familia *Papillomaviridae*

Tamaño 50 a 55 nm

Cápside icosaédrica sin envoltura

ADN circular de doble cadena
(~8000 pb)

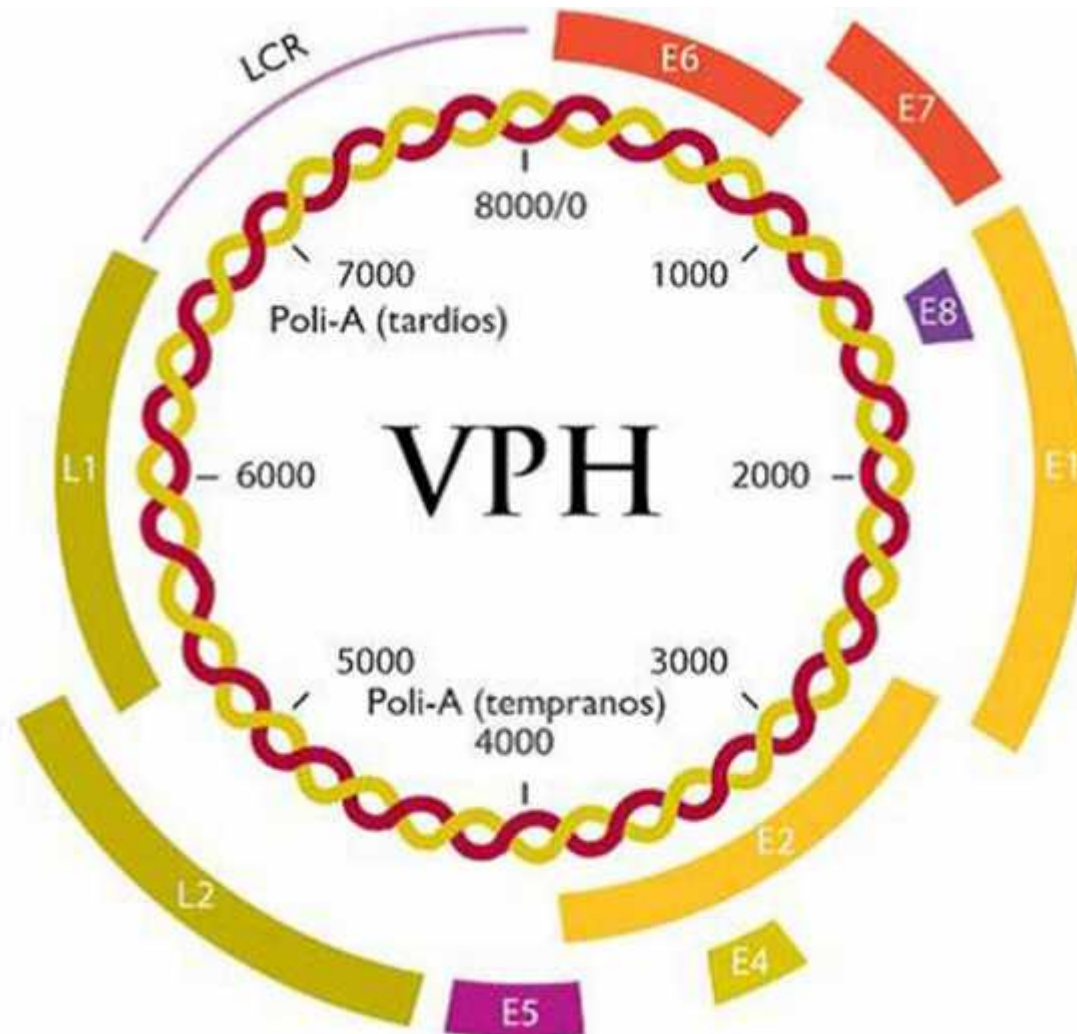


Fotografía de microscopía crioelectrónica de un

GENOMA DEL VPH

LCR : Contiene el origen de replicación

Genes tardíos
L1:proteína principal de la capsida
L2:Proteína secundaria de la capsida



Genes tempranos
E1:Replicación
E2:Replicación y transcripción
E4: Liberación
E5:Evasión inmune
E6: Unión a p53
E7: Unión a pRb
E6/E7: Oncogénicos

TIPOS DE VPH

Family: papillomaviruses (*Papillomaviridae*)

Genus	Species	Type (s)	Properties
Alpha-papillomaviruses	4	HPV-2, HPV-27, HPV-57	Common skin warts, frequently in genital warts of children
	5	HPV-26, HPV-51, HPV-69, HPV-82	High-risk malignant and benign mucosal lesions
	6	HPV-53, HPV-30, HPV-56, HPV-66	High-risk malignant and benign mucosal lesions
	7	HPV-18, HPV-39, HPV-45, HPV-59, HPV-68, HPV-70	High-risk malignant mucosal lesions, some (esp. HPV-18) more frequent in adeno- than in squamous carcinoma of the cervix
	8	HPV-7, HPV-40, HPV-43	Low-risk mucosal and cutaneous lesions, HPV-7 known as butcher's wart virus, often in lesions of HIV infected patients
ALTO RIESGO	9	HPV-16, HPV-31, HPV-33, HPV-35, HPV-39, HPV-45, HPV-51, HPV-56	High-risk malignant mucosal lesions, some (esp. HPV-16) more frequent in squamous than in adenocarcinoma of the cervix, HPV-16 most prevalent HPV type in cervical malignancies
	10	HPV-6, HPV-11, HPV-13, HPV-44, HPV-74	Benign mucosal lesions. HPV-6 and HPV-11 in male and female genital warts, condylomata acuminata of cervix, laryngeal papillomas. Some of these lesions can progress malignantly
Beta-papillomaviruses	1	HPV-5, HPV-8 (selected from a very type-rich genus)	Cutaneous benign and malignant lesions in EV and immune-suppressed patients
Gamma-papillomaviruses	1	HPV-4, HPV-65 (selected from a very type-rich genus)	Cutaneous benign lesions
Delta-papillomaviruses	4	Bovine papillomavirus-1 (BPV-1) (selected from a type-rich genus)	Fibropapillomas in cattle, sarcoids in horses. An important cell culture model.
Kappa-papillomaviruses	1	Cottontail rabbit papillomavirus (CRPV)	Cutaneous lesions. An important animal model
Mu-papillomaviruses	1, 2	HPV-1, HPV-63	Cutaneous lesions, frequently in footwarts
Nu-papillomaviruses	1	HPV-41 (unrelated to any other HPV type)	Cutaneous lesions
Xi-papillomaviruses	1	BPV-3, BPV-4, BPV-4	Papillomas of the alimentary canal. BPV-4 is an important model for multi-step carcinogenesis and vaccination research

cie

Tipo de VPH

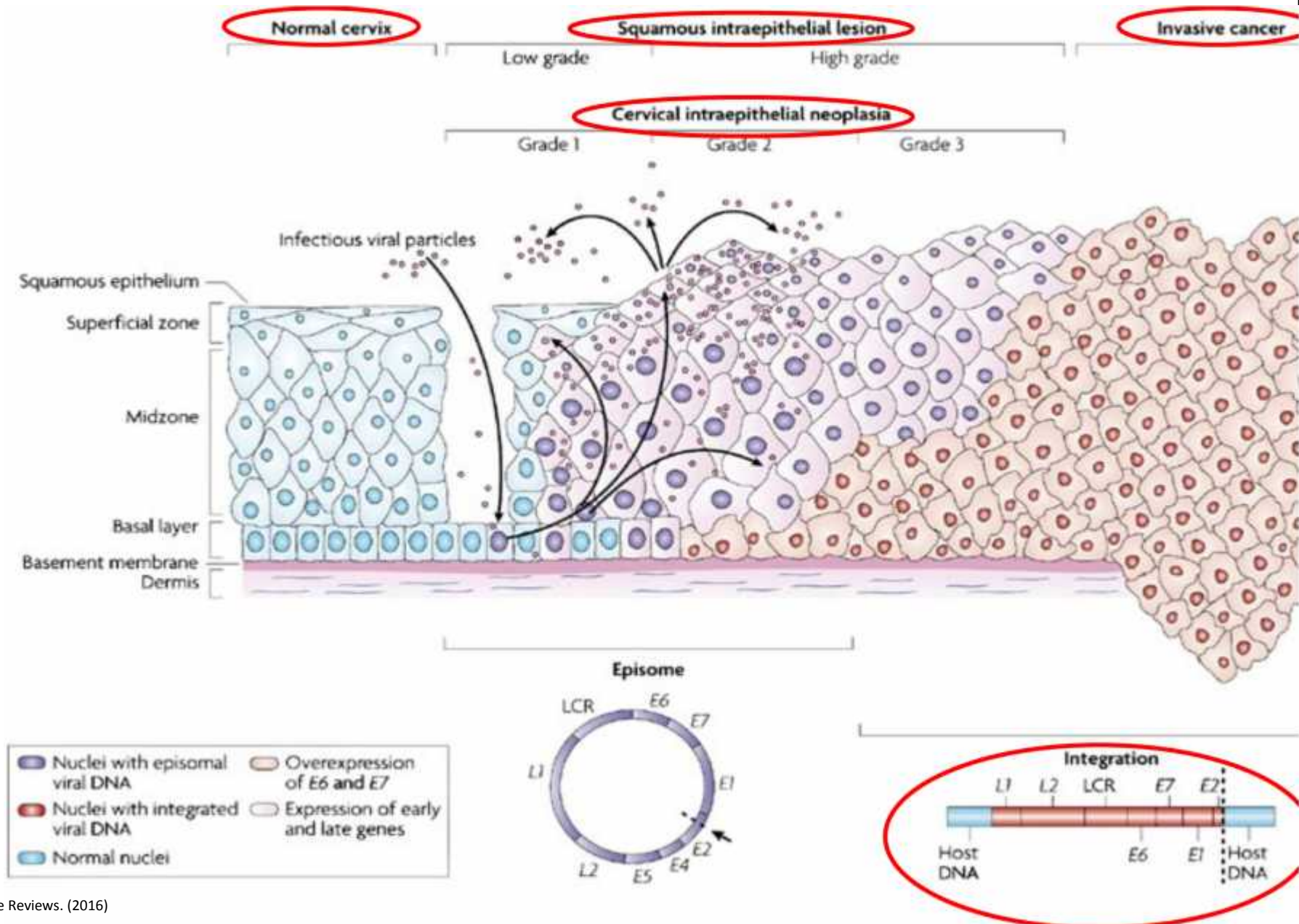
α5	26	51	69	82				
α6	30	53	56	66				
α7	18	39	45	59	68	70	85	9
α9	16	31	33	35	52	58	67	
11	34	73						

Grupo 1: carcinógeno

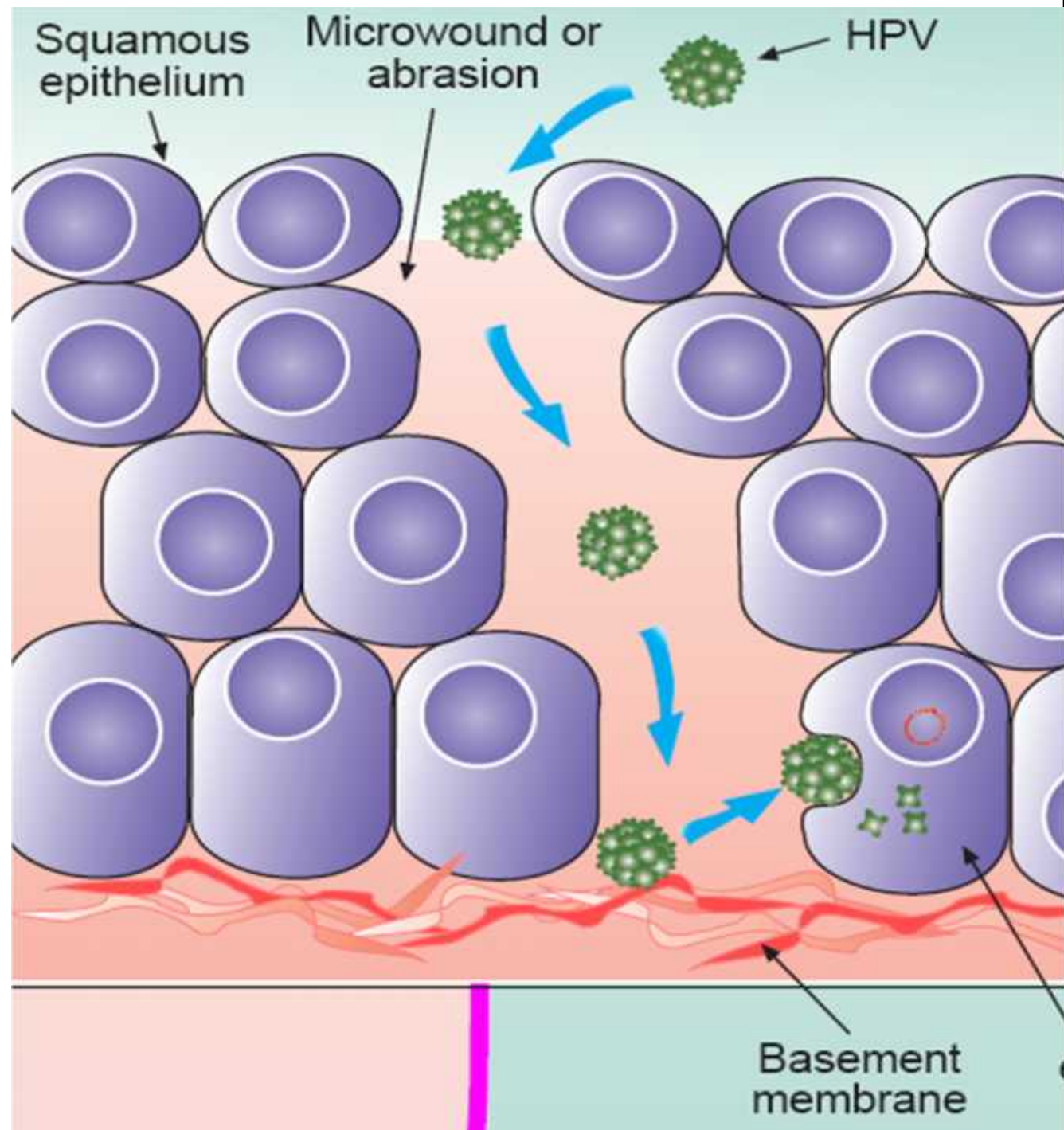
Grupo 2A: Probablemente carcinógeno

Grupo 2B: Posiblemente carcinógeno

HISTORIA NATURAL DEL CCU



HISTORIA NATURAL DEL CCU



CARCINOGENÉNESIS CERVICAL



vix
nal

Cérvix
infectado

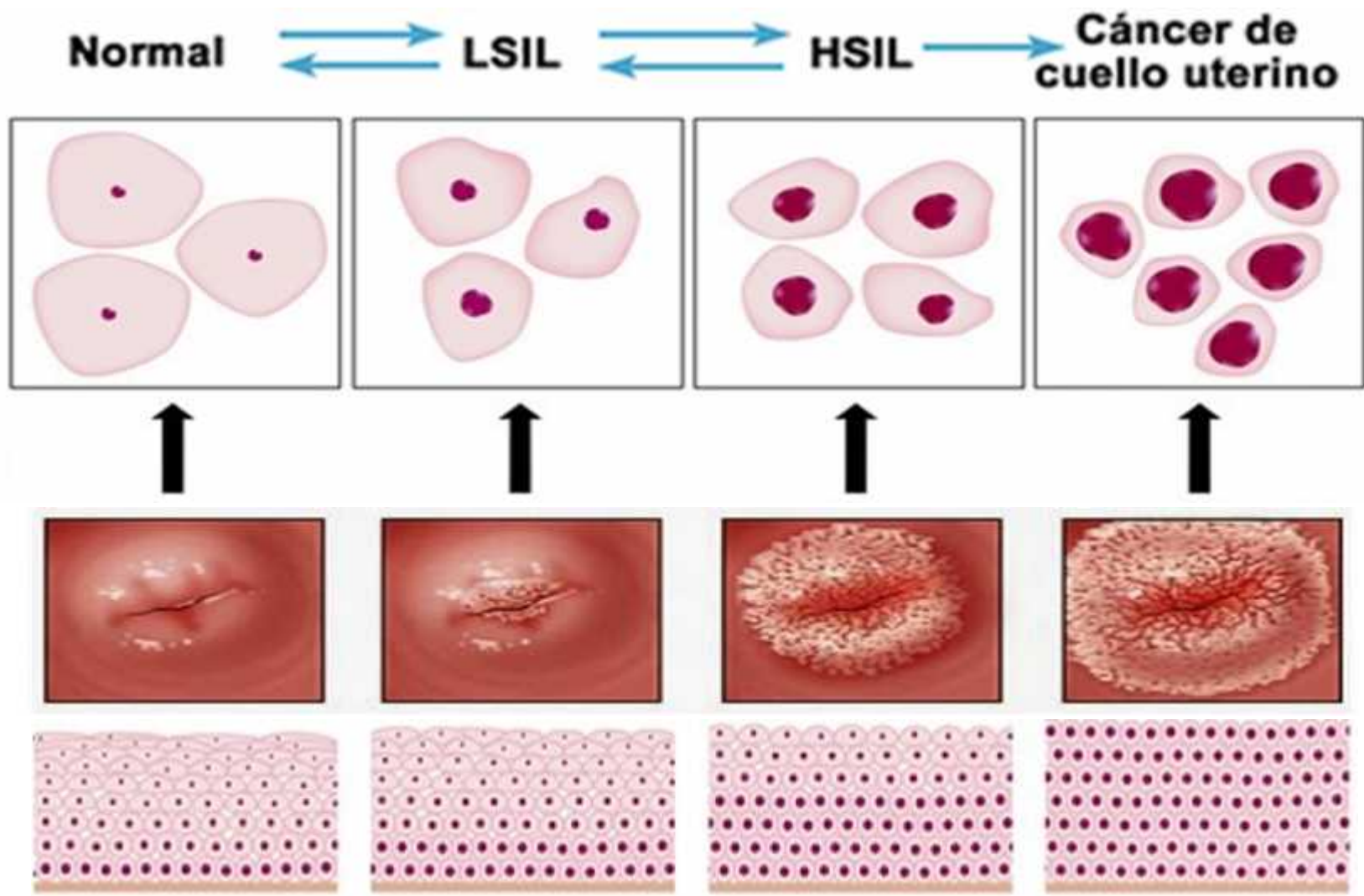
Lesiones pre-
cancerosas

C

Tipos/variantes
Infecciones múltiples
Carga viral

Edad
Comportamiento sexual
Paridad
Consumo de cigarrillo
Dieta

Anticonceptivos hormonales
Infecciones de transmisión sexual
Inmunosupresión
Respuesta inmune local
Etnia



Burd E. Microbiology Spectrum. (2015) / Schifman M. Nature Reviews. (2016)

ANTECEDENTES

Annals of Epidemiology
Volume 21, Issue 3, March 2011, Pages 204-213



Prevalence of Human Papillomavirus Infection, Coinfection, and Association with Different Risk Factors in Colombia

Alfonso BSc^{a, b}, Sara C. Soto-De Leon BSc^{a, b}, Ricardo Sanchez MD, MSc^{a, c}, Antonio Patarroyo MD^{a, d}, Manuel E. Patarroyo MD^{a, c}, Manuel A. Patarroyo MD, DrSc^{a, b, d, e}



ONE

PUBLISH ABOUT BRO



PEER-REVIEWED

Infection Patterns of Infection with Multiple Types of Human Papillomaviruses and Their Association with Risk Factors

Milena Camargo, Ricardo Sanchez, Marina Muñoz, Antonio Perez-Prados, Antonio Purroy, Manuel Alfonso Patarroyo, Manuel Alfonso Patarroyo

Factors	Multiple infection n (%)	Adjusted (95% CI)
Ethnicity		
White	115 (75.6)	1.00 (—)
Indigenous	25 (83.3)	2.51 (1.20–5.3)
Mestizo	328 (63.40)	1.14 (0.85–1.5)
Black	100 (54.9)	0.99 (0.64–1.5)

Table 3. Negative binomial regression model.

X variables	Coef.	P>=	[95% CI]*	
1–2 pregnancies	–0.319750	0.004	–0.537142	–0.102358
3–4 pregnancies	–0.327596	0.004	–0.553170	–0.102022
>4 pregnancies	–0.372914	0.004	–0.629364	–0.116465
Indigenous	0.320354	0.041	0.013561	0.627147
Mestizo	–0.282646	0.001	–0.444652	–0.120641
Black	–0.526085	0.000	–0.730887	–0.321284

POBLACIÓN INDÍGENA DE COLOMBIA



Amazonas
Menor población
indígena, mayor
diversidad

Andes
Mayor población
indígena, menor
diversidad

4. COLOMBIA UNA NACIÓN MULTICULTURAL Su diversidad étnica [Internet]. DANE. 2007 [cited 26 June 2019]. Available from: https://www.dane.gov.co/files/censo2005/etnia/sys/colombia_nacion.pdf

PNUD) PdINUpED. Cuaderno del Informe de Desarrollo Humano Colombia 2011. Pueblos indígenas, Diálogo entre culturas. Bogotá, Colombia 2012. Nava-Navarro V. O-RD, Báez-Hernández F. Autoestima, violencia de pareja y conducta sexual en mujeres indígenas. Enferm univ [Internet]. 2017; 14:[162-9 pp.].

OBJETIVO GENERAL

Calcular la prevalencia genérica y tipo específica del VPH-AR en mujeres indígenas del Amazonas y los Andes colombianos

OBJETIVO ESPECÍFICO

Describir las características sociodemográficas de la población participante del estudio

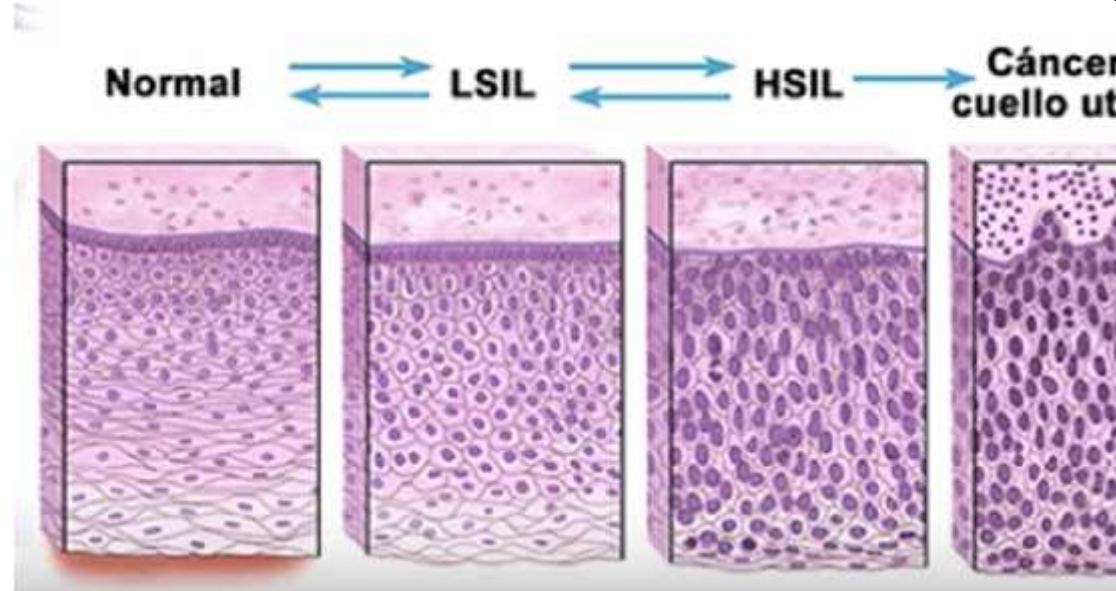
OBJETIVO ESPECÍFICO

Evaluar la asociación entre los factores de riesgo y la infección con VPH



Microscopio [Internet]. Freepik. 2019 [cited 26 June 2019]. Available from: <https://www.freepik.es/>

CLASIFICACIÓN BETHES



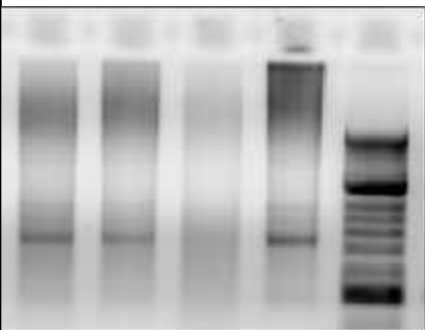
IDENTIFICACIÓN MOLECULAR DE VPH

A) EXTRACCIÓN DE ADN

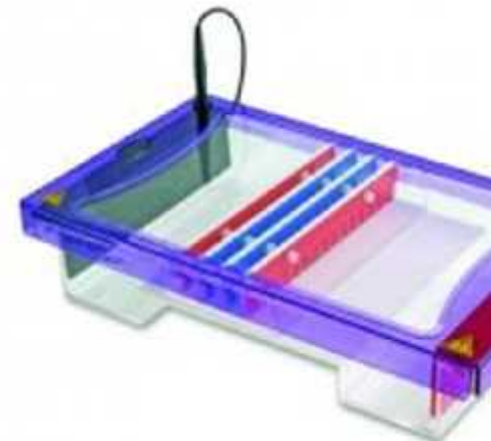
**KIT COMERCIAL QUICK
EXTRACT SOLUTION® -
EPICENTRE**



PCR CONVENCIONAL

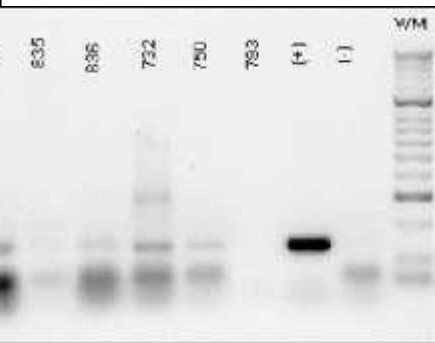


-GLOBINA



B) DETECCIÓN DE ADN DEL VPH

Cebadores: MY09/MY11,
GP5+/GP6+ Y pU1M/pU2R
(PCR convencional)



GP5+/GP6+



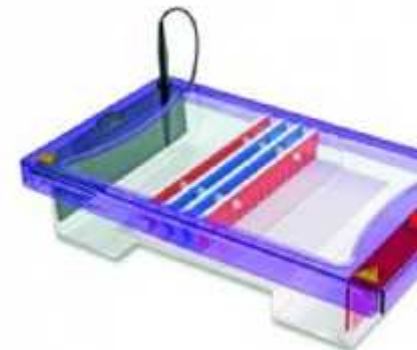
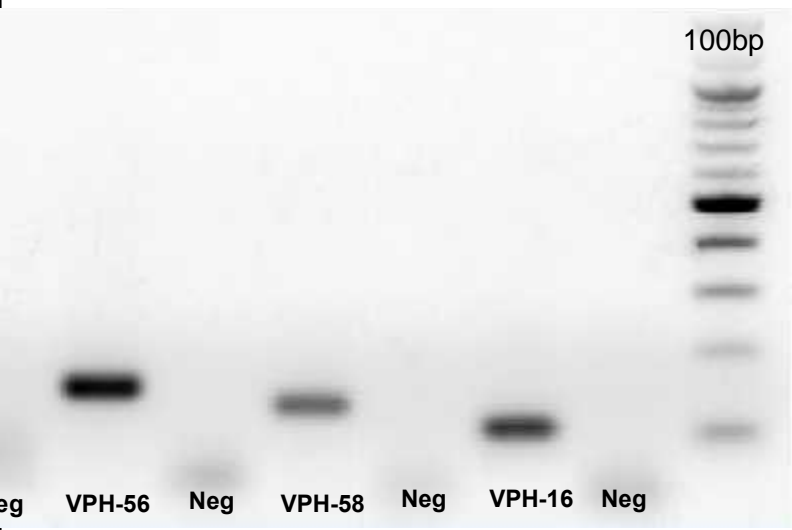
TIPIFICACIÓN DE 11 TIPOS DE VPH-AR

Muestras +
por algún
genérico

Pares de cebadores	Detección	Secuencia	Tamaño del fragmento	Gen que codifica para la proteína	Temperatura de crecimiento
Pares de cebadores 16 D/6R	VPH 16	16 D: TCAAAAGCCACTGTGTCTGTA 16 R: GGTTACAATATTGAAATGGGCTC	78	E7	71°C
Pares de cebadores 18 D/8R	VPH 18	18 D: GACCTTTTATGTCATGAGCAATTA 18 R: TGCACACCACGGACACACAAG	136	E6-E7	68°C
Pares de cebadores 31 D/9R	VPH 31	31 D: CTACAGTACGATTTGTTCTAT 31 R: ACCGTATGGAGAGGTTTCAATAAACC	210	E5	71°C
Pares de cebadores 33 D/9R	VPH 33	33 D: AACCCCATGAGAGGACACAAG 33 R: ACACATAAACCAACTGGGGTG	214	E7	68°C
Pares de cebadores 35 D/9R	VPH 35	35 D: CAA CUA CGT AGA AGA AAC CAT C 35 R: CTG ACT TGT CCA CCG TTC ACT G	158	E6-E7	62°C
Pares de cebadores 36 D/9R	VPH 36	36 D: GAC CACCAC TAC ACC AAA CC 36 R: TTA TGA AAT CTT CCT TIG CT	180	E6-E7	71°C
Pares de cebadores 45 D/9R	VPH 45	45 D: TGTGGGATCACACCACCGTGG 45 R: ICCCTACCTACCCAGAAAGATCA	205	E6-E7	73°C
Pares de cebadores 51 D/9R	VPH 51	51 D: CAG TAT AGA CCT TATAAGT AAG 51 R: TTT COT TAC GTT GTC GTG TAC G	227	E6-E7	67°C
Pares de cebadores 52 D/9R	VPH 52	52 D: TAA CGC TCC AGT CTG TGC AG 52 R: CTA ADA GTT ATT TCA CTA AAT GGT	229	E6-E7	67°C
Pares de cebadores 56 D/9R	VPH 56	56 D: GTG TCC AGA GTA TGT TTA TIG 56 R: TTT CTT TCA CAA TGC AAT TGC	181	E6-E7	68°C
Pares de cebadores 58 D/9R	VPH 58	58 D: ACCACCGAGGCCACCAACAACGAAAGT 58 R: CGTGCTCTACTCTCCACGCGCAGTCT	178	E7	66°C



PCR
CONVENCIÓN



METODOLOGÍA

Los modelos de regresión se evaluaron mediante ORs y reportaron con IC del 95% y valores significativos de $p < 0,05$, por medio del programa STAT.

VARIABLES CATEGÓRICAS

Estadística descriptiva;
porcentaje.



ASOCIACIÓN ENTRE DISTINTOS EVENTOS Y LAS VARIABLES CATEGÓRICAS

Análisis de regresión logística ordinal

VARIABLES CUANTITATIVAS

Medianas
Rangos intercuartiles (RIC).



FUERZA DE ASOCIACIÓN, ENTRE COMBINACIONES DE PAREJAS DE VPH DE ACUERDO AL ORIGEN

Regresión logística



FRECUENCIAS DE VPH GENÉRICO Y TIPO ESPECÍFICO

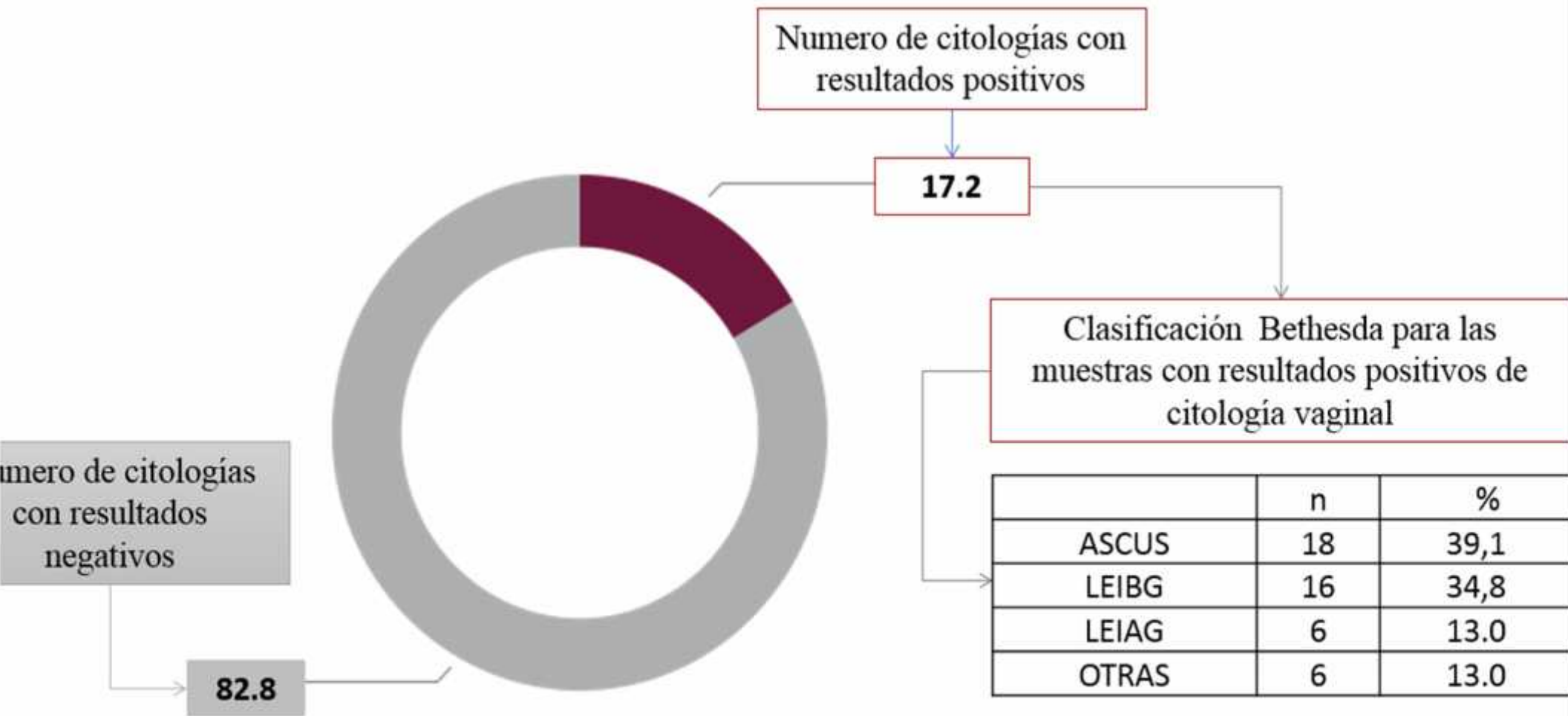
Porcentaje y las diferencias en sus proporciones fueron evaluadas mediante χ^2 .

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y FACTORES DE RIESGO SEGÚN LA REGIÓN

Variable	Región del Amazonas	Región de los Andes	Número de parejas sexuales		
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	2		
			2	208 (70,7)	238 (70,7)
			> 2	86 (29,3)	100 (29,3)
Ingresos mensuales			Método de planificación		
Salario mínimo	199 (78,7)	235 (85,5)	Ninguno	121 (51,7)	98 (51,7)
> Salario mínimo	54 (21,3)	40 (14,5)	Hormonal	80 (34,2)	68 (34,2)
			Otro	33 (14,1)	169 (51,7)
Personas con quien convive			Número de gestaciones		
< de 4 familiares	120 (39,9)	125 (36,4)	2	83 (28,7)	144 (28,7)
4-7 familiares	71 (23,6)	40 (11,7)	3 a 4	128 (44,3)	120 (44,3)
> de 7 familiares	110 (36,5)	178 (51,9)	> 4	78 (27,0)	23 (27,0)
Escolaridad			Historia de infecciones de transmisión sexual		
Analfabeta/Primaria	145 (57,8)	203 (63,8)	No	224 (76,2)	198 (76,2)
Secundaria	97 (38,6)	100 (31,4)	Si	70 (23,8)	134 (23,8)
Técnica/Universitaria	9 (3,6)	15 (4,7)			
Estado civil			Historia de abortos		
Soltera	37 (12,7)	82 (24,3)	No	149 (66,8)	156 (66,8)
Casada/Unión libre	236 (81,1)	246 (72,8)	Si	74 (33,2)	69 (33,2)
Separada/viuda	18 (6,2)	10 (3,0)			

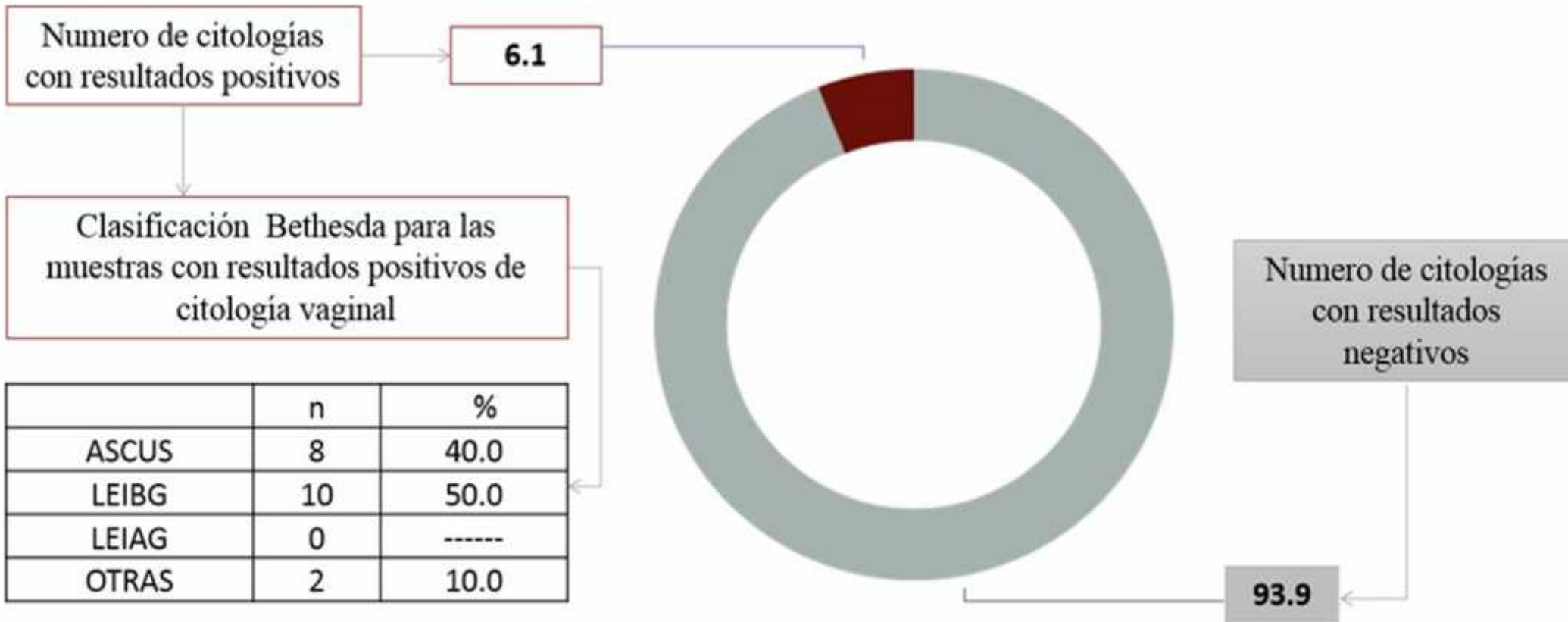
Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo: “De las poblaciones en situación de vulnerabilidad, las más vulnerables son los que padecen más **pobreza y miseria; pésimas condiciones de salud, desnutrición, enfermedades crónicas; muy baja cobertura educativa; y ausencia de una alimentación equilibrada y suficiente**”.

DISTRIBUCIÓN DE LOS HALLAZGOS CITOLÓGICOS EN INDIGENAS DEL AMAZONAS



Pésimas condiciones de

DISTRIBUCIÓN DE LOS HALLAZGOS CITOLÓGICOS EN INDIGENAS DE LOS ANDES



Factores que influyen en la obtención de **falsos negativos** en la toma y procesamiento de las muestras, inadecuada identificación de células malignas o problemas en la interpretación de los resultados, falta de experiencia de los citotecnólogos

ASOCIACIÓN ENTRE LOS HALLAZGOS CITOLÓGICOS Y LA REGIÓN DE PROCEDENCIA DE LAS MUJERES

	REGIÓN					
	<i>Amazonas</i>			<i>Andes</i>		
	<i>OR ajustado</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p</i>	<i>OR ajustado</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p</i>
Hallazgo citológico						
Normal		Referencia			Referencia	
Anormal	13,7*	4,04-42,65	0,001	0,07*	0,01-0,22	0,001

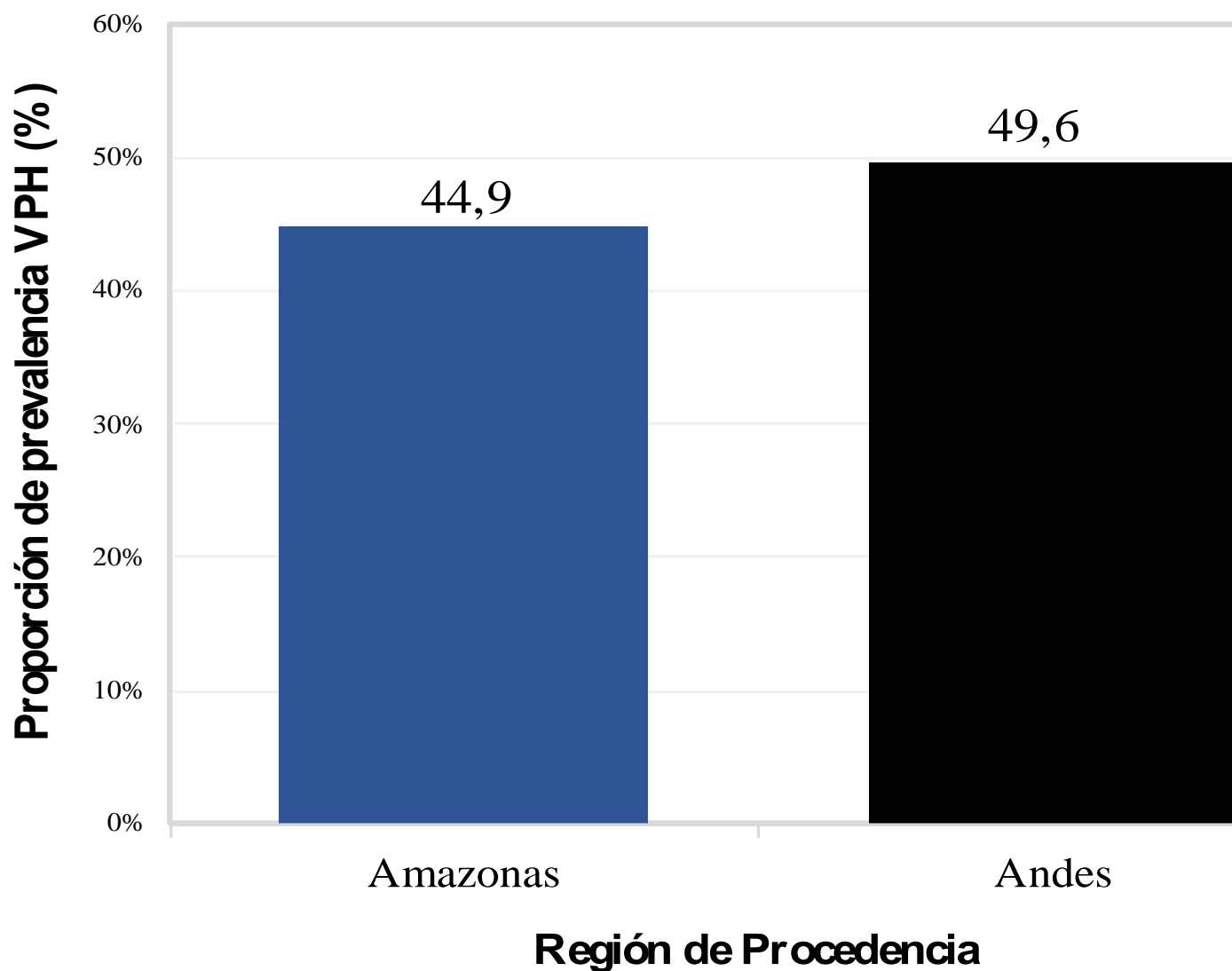
PREVALENCIA DEL VPH- AR

PREVALENCIA
GENERAL

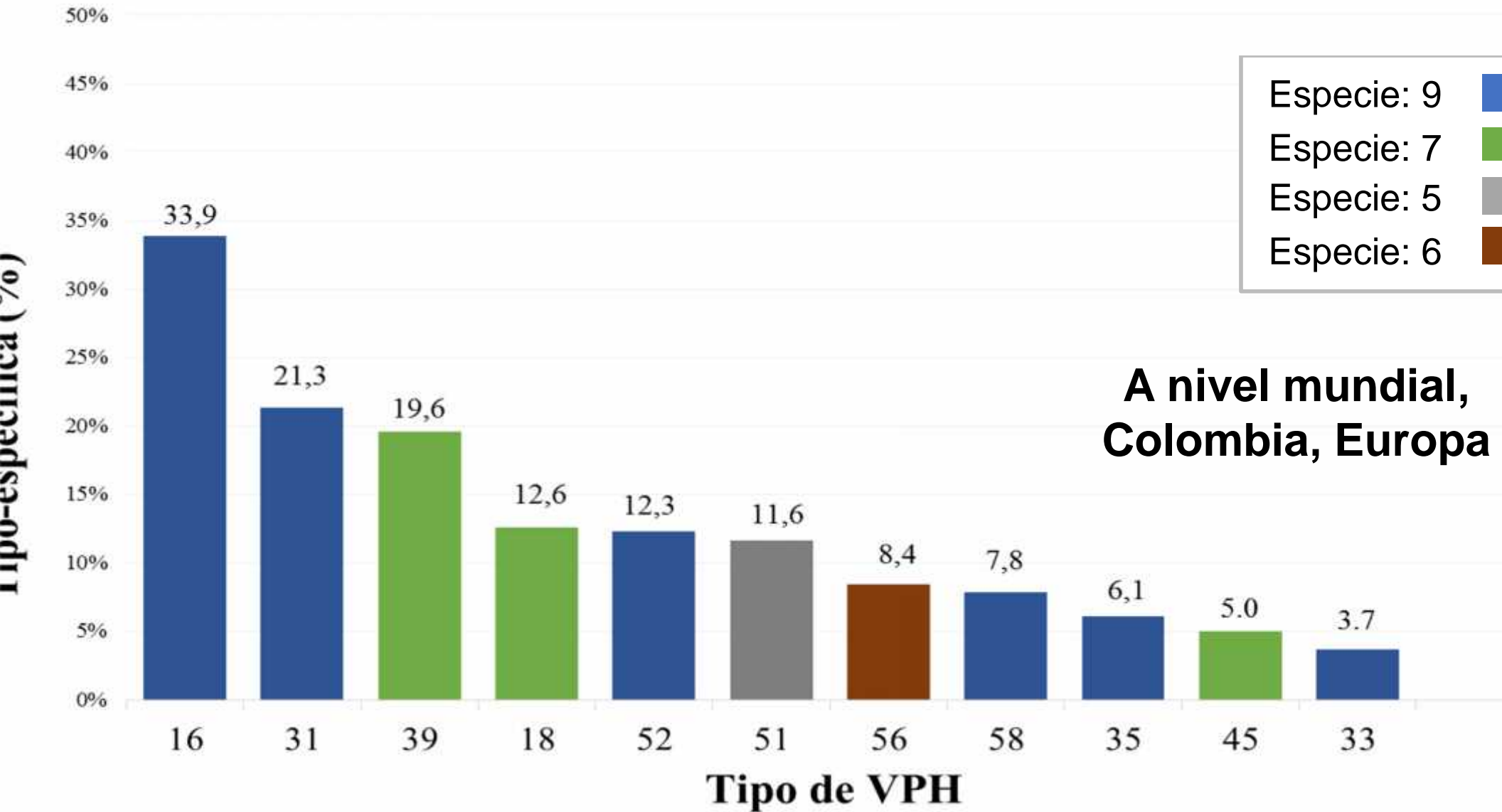
7,4% (n=305)

2011

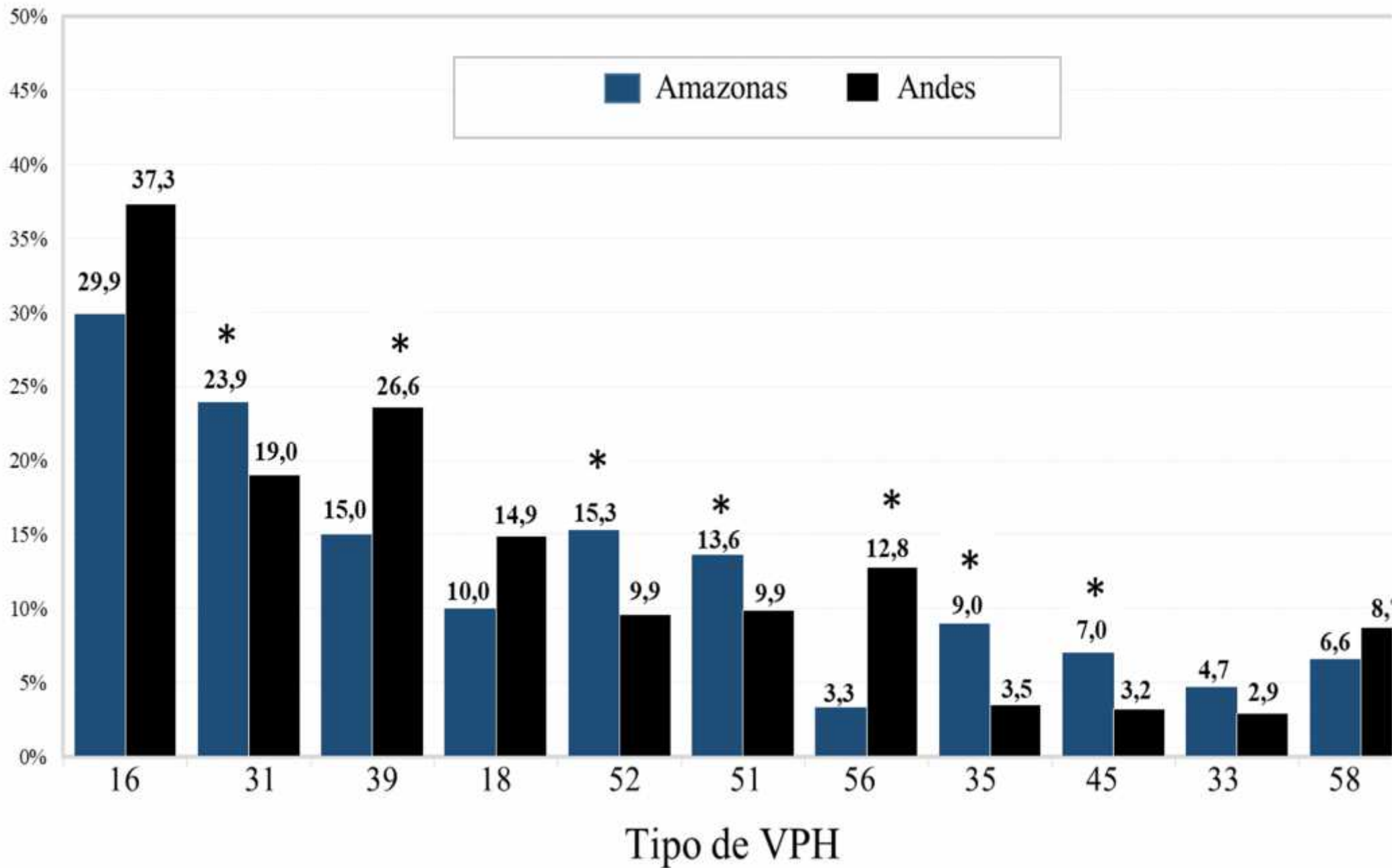
MARGO 49,6%; SOTO
DE LEON 49,9%



DISTRIBUCIÓN TIPO ESPECÍFICA



DISTRIBUCIÓN TIPO ESPECÍFICA POR REGIÓN



ASOCIACIÓN ENTRE LOS TIPOS DE VPH-AR Y LA REGIÓN

	REGIÓN DE PROCEDENCIA							
	Amazonas				Andes			
	<i>n (%)</i>	<i>OR ajustado</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p</i>	<i>n (%)</i>	<i>OR ajustado</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p</i>
VPH-16								
Negativo	211 70,1%		Ref.		215 62,7%		Ref.	
Positivo	90 29,9%	0,25*	0,08-0,72	0,012	128 37,3%	3,96*	1,35-11,61	0,012
VPH-31								
Negativo	229 76,1%	Ref.			278 81,0%	Ref.		
Positivo	72 23,9%	5,26*	1,82-15,22	0,002	65 19,0%	0,18*	0,06-0,54	0,002
VPH-33								
Negativo	287 95,3%	Ref.			333 97,1%	Ref.		
Positivo	14 4,7%	6,85*	1,02-45,6	0,047	10 2,9%	0,14*	0,02-0,97	0,047
VPH-35								
Negativo	274 91,0%	Ref.			331 96,5%	Ref.		
Positivo	27 9,0%	27,7*	1,82-39,25	0,016	12 3,5%	0,03*	0,00-0,54	0,016
VPH-39								
Negativo	256 85,0%	Ref.			262 76,4%	Ref.		
Positivo	45 15,0%	0,15*	0,05-0,46	0,001	81 23,6%	6,25*	2,13-18,32	0,001
VPH-56								
Negativo	291 96,7%	Ref.			299 87,2%	Ref.		
Positivo	10 3,3%	0,13*	0,02-0,85	0,033	44 12,8%	7,27*	1,16-45,23	0,033

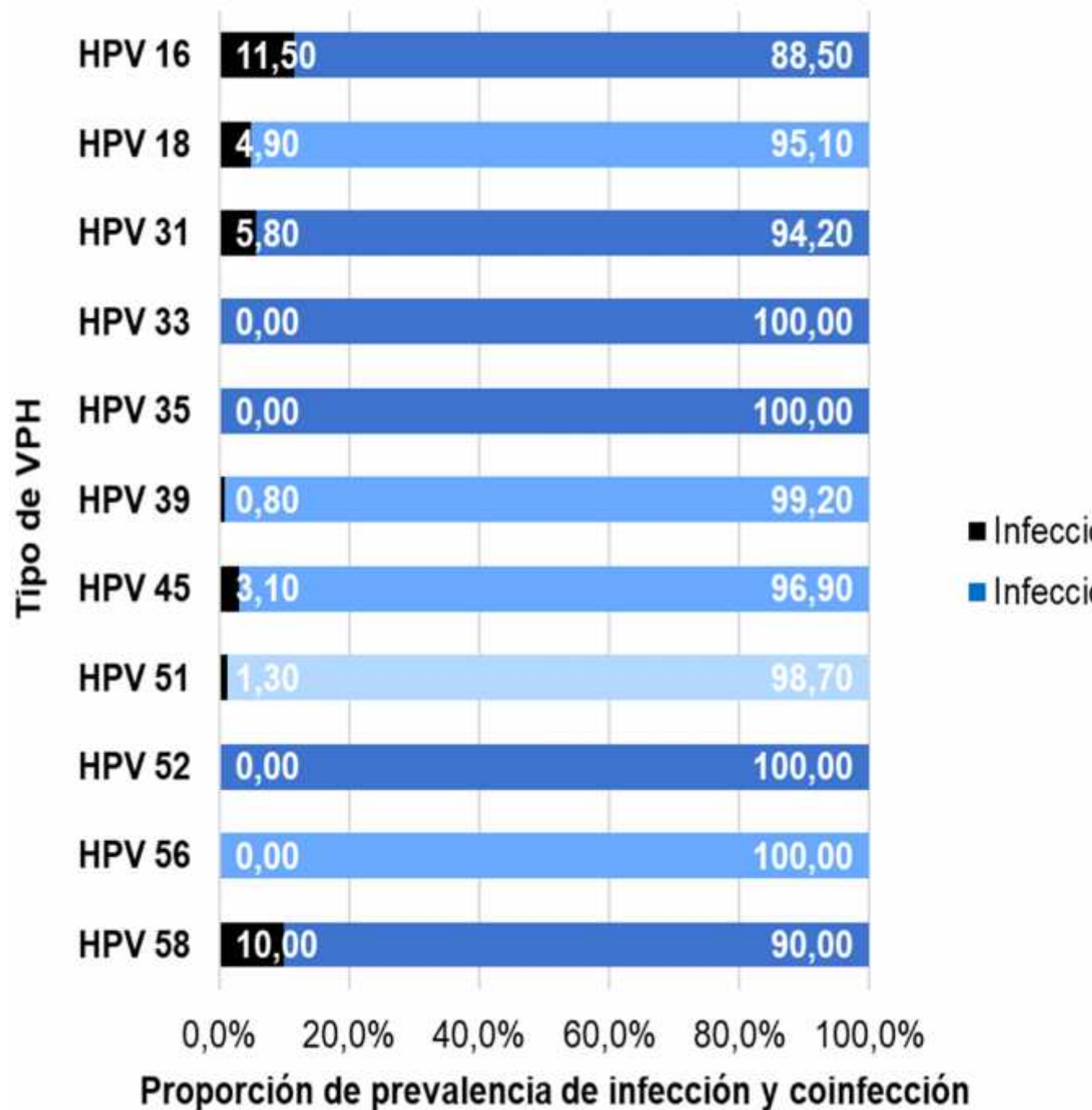
Grupos Étnicos

ASOCIACIÓN ENTRE FACTORES DE RIESGO Y LA REGIÓN

	VPH POSITIVAS					
	<i>Amazonas</i>			<i>Andes</i>		
	OR ajustado	IC 95%	<i>p</i>	OR ajustado	IC 95%	<i>p</i>
Ingresos mensuales						
Salario mínimo		Referencia			Referencia	
> Salario mínimo	0,93	0,27-3,19	0,912	0,26*	0,07-0,97	0,46
Escolaridad						
Analfabeta/Primaria		Referencia			Referencia	
Secundaria	1,54	0,55-4,24	0,404	2,78	1,15-6,71	0,708
Técnico/Universitario	0,4	0,15-4,64	0,468	0,66*	0,07-0,96	0,023
Estado Civil						
Soltera		Referencia			Referencia	
Unión Libre/Casada	2,49	0,44-1,38	0,296	0,37	0,01-1,02	0,056
Separada/Viuda	31,05*	1,55-62,10	0,025	0,07	0,01-1,23	0,07
Método anticonceptivo						
Sin método		Referencia			Referencia	
Hormonal	2,54	0,93-6,96	0,069	0,46	0,13-1,57	0,219
Otro	3,29*	2,96-3,67	0,004	0,69	0,24-1,95	0,494

El condón disminuye el riesgo de adquisición de VPH , mas no es un método de prevención. El DIU, aumenta el riesgo de desarrollar CCU 50 vece, genera a nivel epitelial procesos inflamatorios

DISTRIBUCIÓN DE LAS INFECCIONES ÚNICAS Y COINFECCIONES DE ACUERDO AL TIPO DE VPH-AR



kins D, Molijn A, Struijk L, van de Sandt M, Doorbar J, et al. The lesion--individual components of CIN lesions contain a specific HPV type. J Pathol. 2012;227(1):62-71.

ASOCIACIÓN ENTRE FACTORES DE RIESGO Y LAS INFECCIONES MÚLTIPLES

	NÚMERO DE TIPOS DE VPH-AR					
	<i>Amazonas</i>			<i>Andes</i>		
	OR ajustado	IC 95%	<i>p</i>	OR ajustado	IC 95%	<i>p</i>
Estado civil						
Soltera		Referencia			Referencia	
Unión libre/Casada	1,55	0,38-6,25	0,537	0,41*	0,17-0,97	0,042
Separada/Viuda	12,7*	1,35-19,44	0,026	0,14	0,01-2,12	0,157
Inicio de vida sexual (años)						
16		Referencia			Referencia	
> 16	2,42*	1,02-5,75	0,045	1,8	0,82-3,93	0,138
Método anticonceptivo						
Sin método		Referencia			Referencia	
Hormonal	1,83	0,73-4,58	0,194	0,43	0,15-1,22	0,11
Otro	5,28*	1,48-18,78	0,01	0,68	0,27-1,68	0,49

ASOCIACIÓN ENTRE PAREJAS DE TIPOS DE VPH-AR D ACUERDO A LA REGIÓN

 Menor asociación.  Mayor asociación.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

**LA PREVALENCIA DE
INFECCIÓN Y
COINFECCIÓN POR
VPH-AR HALLADA EN
MUJERES INDIGENAS
FUE ALTA**

**LA DISTRIBUCIÓN
TIPOESPECIFICA
DIFERENTE DE
CUERDO A LA REGION
DE PROCEDENCIA**

**FACTORES DE RIESGO
DIFERENTES PARA
CADA REGION, SIENDO
LAS MUJERES DE LA
REGION DEL AMAZONAS
LAS DE MAYOR
SUCEPTIBILIDAD A LA
INFECCIÓN Y
COINFECCIÓN CON VPH**

**PRIMER ESTUDIO
DESARROLLADO EN
COLOMBIA, DONDE SE
INCLUYE UNA GRAN
POBLACION DE MUEJRES
INDIGENAS→VACUNAS**

PERSPECTIVAS

Para futuros estudios se debe plantear la detección de otros tipos virales, como aquellos de bajo riesgo