

Artículos originales

(<http://www.siiisalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC propone escribir sin ataduras a renombrados médicos del mundo.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos Originales aseguran documentación de calidad, en temas de importancia estratégica.

A- Misoprostol para el Trabajo de Parto y el Parto



Amali Lokugamage

Columnista Experta

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Consultant Obstetrician & Gynaecologist; Honorary Senior Lecturer. Department of Obstetrics & Gynaecology, University College London, Londres, Reino Unido.

Otro trabajo de su autoría: Lokugamage AU, Rodeck CH. Misoprostol and pregnancy: ever increasing indications of effective usage. *Curr Opin Obstet Gynecol* 15(6):513-518, 2003.

Página de la autora: www.siiisalud.com/dato/dat046/06110015a.htm



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en

www.siiisalud.com/des/des046/06110015.htm

Abstract

Purpose of review: *The use of misoprostol for induction of labor postpartum hemorrhage remains a controversial issue in Obstetrics. The aim of this review is to discuss the recent developments in this particular area. Recent findings: The optimum dose of misoprostol for induction of labor is as yet undetermined. It has been suggested that the most suitable route of administration might be either vaginal or rectal compared to oral. This is based on longer circulation times observed on absorption curves. Lower vaginal doses (20-40 µg) may increase the safety profile for induction of labor. The sublingual route of administration is an alternative to the oral route, as it may have better bioavailability; however, dose-dependent side effects are higher with the oral and sublingual routes. Misoprostol may be a useful adjunct in the prevention and management of postpartum hemorrhage, especially in developing countries, where the cost and storage of other uterotonic agents is a problem. Summary: Misoprostol has great potential for use in obstetrics. However, despite the increasing pool of literature, there are no clear international clinical guidelines. So clinicians must evaluate the evidence and consider the debate around its use; and hence extrapolate how it could benefit their own clinical practice.*

Artículo completo en inglés: www.siiisalud.com/des/des046/06110015i.htm

Introducción

El misoprostol, un análogo de la prostaglandina E1, inicialmente fue comercializado para el tratamiento de la gastritis y de la úlcera péptica. Sin embargo, debido a su potente efecto uterotónico y a sus propiedades de «maduración cervical», puede convertirse potencialmente en una de las drogas más valiosas en obstetricia y ginecología.

El misoprostol es fácil de administrar y en consecuencia es muy conveniente. Su fabricante recomienda la utilización por vía oral. Sin embargo, recientemente, se estudiaron las vías rectal, vaginal y sublingual. Dado que no requiere refrigeración y es menos costoso que otras preparaciones de prostaglandinas, estas propiedades lo hacen especialmente atractivo para su empleo en los países

Resumen

Propósito de esta revisión: El empleo del misoprostol para la inducción al trabajo de parto y para la hemorragia posparto constituye un tema controvertido en la obstetricia. El objetivo de esta revisión es discutir los adelantos recientes en esta área particular. **Hallazgos recientes:** La dosis óptima de misoprostol para la inducción al trabajo de parto aún no está determinada. Se sugirió que la vía de administración más adecuada sería la vaginal o la rectal, en comparación con la oral. Esto se debe a que se observaron tiempos de circulación más prolongados en las curvas de absorción. Si se aplican menores dosis por vía vaginal (20-40 µg), se puede aumentar el perfil de seguridad para la inducción al parto. La vía de administración sublingual es una alternativa a la vía oral, ya que puede tener una mejor biodisponibilidad; sin embargo, los efectos colaterales dependientes de la dosis son mayores con ambas vías. El misoprostol puede ser un auxiliar útil en la prevención y el tratamiento de la hemorragia posparto, especialmente en los países en desarrollo, en los que el costo y el almacenamiento de otros agentes uterotónicos constituyen un problema. **Sumario:** El misoprostol tiene un gran potencial para su utilización en obstetricia. Sin embargo, a pesar de la creciente bibliografía, no existen normas claras e internacionales de procedimiento. Por lo tanto, los profesionales deben evaluar la información y considerar el debate con relación a su uso para entonces extrapolar los posibles beneficios a su propia práctica clínica.

en desarrollo, donde los recursos son limitados y la mortalidad materna secundaria a la hemorragia posparto es alta.

El objetivo de esta revisión es discutir específicamente la bibliografía relacionada con el empleo de misoprostol para la inducción al trabajo de parto de término y para la prevención y el tratamiento de la hemorragia posparto.

Inducción al trabajo de parto

La inducción al trabajo de parto (ITP) es una de las intervenciones obstétricas más comunes. La inducción al parto con un cérvix desfavorable puede representar un desafío. La utilización de prostaglandinas, que comenzó en 1969 con Embrey,¹ revolucionó el proceso ya que permite la maduración cervical.

Numerosos métodos se han utilizados con este fin, como la inserción de un catéter balón, los análogos de la prostaglandina E2 y la infusión de ocitocina.² El interés reciente en el misoprostol sugiere que es efectivo para la inducción al trabajo de parto de término, pero la dosis más segura aún no está determinada.

Recepción: 23/5/2005 - Aprobación: 10/3/2006

Participó en la investigación: Rajvinder Khasriya, Whittington Hospital, Londres, Reino Unido.

Misoprostol versus otros métodos

Los estudios demuestran que con 50 μ g de misoprostol intravaginal se pueden lograr mayores tasas de parto vaginal dentro de las 24 horas, un período de inducción al parto más breve y tasas globales de cesárea marcadamente menores en comparación con la dinoprostona.³⁻⁵

El perfil de seguridad parece ser comparable al de la dinoprostona, sin embargo, algunos estudios sugieren mayor frecuencia de hiperestimulación uterina y una tasa más alta de intervención debido a trazados de la frecuencia cardíaca fetal no tranquilizadores, pero esto no aumentó el riesgo de resultados adversos intraparto o perinatales.⁶

Al comparar el misoprostol por vía oral (20-50 μ g) con la dinoprostona, se desconoce si los regímenes son comparables o diferentes en cuanto a la tasa de partos vaginales logrados en menos de 24 horas.⁷

Comparación de los regímenes de dosis y de las vías de administración

Aún no se pudo determinar un régimen de dosificación de misoprostol seguro y efectivo. Se estudiaron dosis de 25 μ g, 50 μ g y 100 μ g. La dosis de 50 μ g intravaginal disminuye el intervalo de inducción al parto y aumenta la tasa de parto vaginal, luego de una dosis única, en comparación con la dinoprostona.⁸⁻¹⁰ Sin embargo, el *American College of Obstetricians and Gynecologists* recomienda una dosis de 25 μ g para la inducción al trabajo de parto, debido a la menor incidencia de hiperestimulación uterina.¹¹ Las dosis pueden tener que ser ajustadas de acuerdo con la cantidad de partos, dilatación cervical inicial, edad gestacional y posiblemente el peso materno.¹² La administración de estas dosis de misoprostol constituye una complicación, dado que el fabricante sólo produce tabletas de 100 μ g y 200 μ g. Otros grupos están trabajando en diferentes sistemas de liberación de dosis, pero desconocemos el costo de dichas preparaciones.

El intervalo de administración del misoprostol en la literatura oscila entre 3 y 6 horas. Wing y col.⁵ hallaron que el tiempo de inducción al parto era menor en el grupo de 3 horas, sin embargo, en comparación con el grupo de 6 horas, hubo una mayor prevalencia de taquisistolia.

Un estudio reciente de Khan y col.¹³ examinó la farmacocinética del misoprostol administrado por diferentes vías. Concluyeron que la absorción rectal es similar a la vaginal. La vía rectal es una alternativa válida a la vía vaginal y puede ser más útil de acuerdo con la situación clínica. El misoprostol por vía oral alcanza un alto pico de concentración rápidamente y luego sus niveles plasmáticos disminuyen en forma abrupta. Estos hallazgos son importantes para adaptar el uso del misoprostol a las diferentes situaciones clínicas.

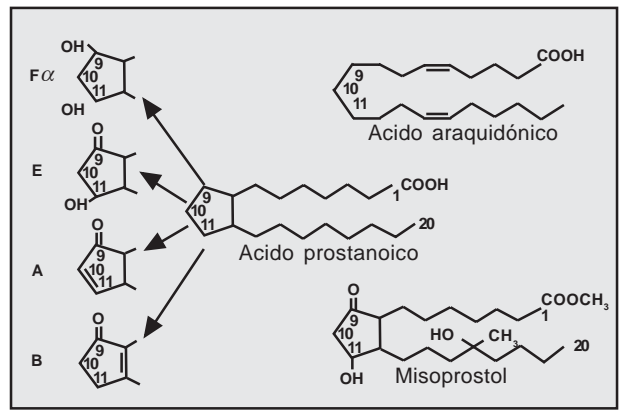
Por ejemplo, el misoprostol por vía rectal o vaginal permanece en la circulación por un tiempo más prolongado y sería más apropiado para la inducción al trabajo de parto, mientras que debería considerarse la combinación de ambas vías para incitar la contractilidad miométrial en la hemorragia posparto.

Se sugirió la utilización de misoprostol sublingual como método alternativo a la administración oral.^{14,15} Un estudio de Tang y col.¹⁶ sugirió que el misoprostol sublingual alcanza un pico de concentración más alto y una mayor biodisponibilidad que la aplicación oral, con un perfil de efectos colaterales similar.

En 2003, la FDA aprobó una nueva indicación para el misoprostol en el embarazo. Recomienda una dosis vaginal de 25 μ g para la inducción al trabajo de parto, con un régimen de dosificación de 3 a 6 horas; que no debería administrarse ocitocina antes de las 4 horas posteriores a la última dosis de misoprostol; la inducción al trabajo de parto debería ser manejada en el hospital, y que el misoprostol no debería ser utilizado para la maduración cervical en pacientes con una cicatriz uterina.¹¹

Rotura de membranas

Un estudio aleatorizado controlado con 100 μ g de misoprostol oral en pacientes nulíparas con rotura prematura de membranas mostró una marcada disminución en el uso de ocitocina y reducción en el tiempo del trabajo de parto en el grupo de misoprostol, en comparación con placebo.¹⁷ El misoprostol oral administrado de



esta manera podría disminuir potencialmente la tasa de corioamnionitis yatrogénica al reducir el número de exámenes vaginales.

Tercer período del trabajo de parto

Se publicaron tres revisiones sistemáticas en los últimos dos años acerca del empleo del misoprostol para la prevención de la hemorragia posparto.¹⁸⁻²⁰

La conclusión de estas revisiones fue que el misoprostol por vía oral y rectal es casi tan efectivo como la ocitocina sola o en combinación con ergometrina para evitar la hemorragia posparto. Además, los investigadores sugirieron que debido a las tasas más altas de efectos colaterales, el misoprostol no debería reemplazar a otros agentes uterotónicos inyectables en el procedimiento de rutina del tercer período del trabajo de parto. En los medios de mayor complejidad es mejor continuar con el empleo de uterotónicos convencionales, sin embargo, en instituciones de bajos recursos, el misoprostol puede salvar vidas.

El estudio multicéntrico aleatorizado de la OMS¹⁸ demostró que la dosis de 600 μ g de misoprostol era menos efectiva y producía más efectos colaterales que el tratamiento convencional de la hemorragia posparto, que consiste en 10 unidades de ocitocina intramuscular o endovenosa. Este estudio, en lugar de cuestionar la utilidad del misoprostol como uterotónico para la prevención y el tratamiento de la hemorragia posparto, aumentó las controversias. El estudio demostró una tasa de pérdida hemática mayor de 1 litro, del 0.2% al 10%, su eficacia varió entre los hospitales y el empleo de otras drogas, así como la vía de administración de la ocitocina, no se registró. Estos factores pueden explicar la heterogeneidad de los resultados.²¹ Un comentario de Darney en *Lancet*²² concluyó que «los defensores del empleo del misoprostol dirán que el estudio de la OMS no comprende de qué se trata. El misoprostol no debería reemplazar los uterotónicos convencionales pero debería estar disponible para las parteras en los partos domiciliarios o en las áreas rurales donde no es práctico administrar uterotónicos parenterales».

El estudio multicéntrico aleatorizado de la OMS¹⁸ también sugirió que los uterotónicos inyectables pueden ser más eficaces debido a su rápido pico en los niveles plasmáticos, que no se alcanza con la administración intravaginal o rectal de misoprostol. Sin embargo, este problema podría ser resuelto mediante la administración sublingual o la solución oral, y la Revisión Sistemática de Cochrane más reciente²³ considera que ni las prostaglandinas intramusculares ni el misoprostol son preferibles a los uterotónicos inyectables convencionales, como parte de la conducta activa del tercer período del trabajo de parto de bajo riesgo.

Para tratar de la hemorragia posparto, una revisión de Cochrane²⁴ sugiere que el misoprostol rectal en una dosis de 800 μ g podría ser una droga de «primera línea». Sin embargo, se requieren estudios controlados aleatorizados para identificar las mejores combinaciones de la droga, la vía y la dosis para el tratamiento de la hemorragia posparto.^{25,26}

Perfil de seguridad

Se publicaron numerosos informes de rotura uterina con 50 a 100 μ g de misoprostol vaginal.^{27,28} El *American College of Obstetrics and Gynecology* (ACOG) recomienda la vigilancia,¹¹ especialmente

con el empleo de misoprostol en las pacientes con una cicatriz uterina. Sin embargo, una base de datos de casos de rotura uterina sería útil para comparar y arribar a una conclusión acerca del uso de misoprostol y otros agentes de inducción.²¹

Estudios Doppler de la circulación fetal y uterina de mujeres inducidas con misoprostol vaginal o dinoprostona intracervical indicaron que ambas drogas aumentan la resistencia uteroplacentaria pero no afectan el flujo sanguíneo umbilical.²⁹

Conclusión

El misoprostol continúa siendo el centro de debate en obstetricia y ginecología. Es interesante notar que más de 60 revisiones sistemáticas evaluaron la utilización de este fármaco para la inducción al trabajo de parto y para la hemorragia posparto y actualmente es reconocido por la FDA para su uso en la inducción al parto. El misoprostol indudablemente desempeña un papel en la inducción al trabajo de parto y en el tratamiento de la hemorragia posparto.

Un mayor acceso al misoprostol, especialmente en los países en desarrollo, puede ayudar a mejorar la salud de las mujeres y a disminuir la morbilidad y la mortalidad. Sin guías de procedimiento claras para su utilización, los profesionales deben comprender y juzgar la información cuidadosamente y decidir cuál será el impacto y la influencia del misoprostol en el tratamiento de sus pacientes. Sugerimos que los organismos de regulación profesional confeccionen guías de procedimiento actuales acerca del uso de misoprostol para sus integrantes.

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2006

Bibliografía

- Embrey MP, Embrey MP. The effect of prostaglandins on the human pregnant uterus. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1969; 76(9):783-789.
- Boulvain M. Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1, 2003.
- Farah LA, Sanchez-Ramos L, Rosa C, Del Valle GO, Gaudier FL, Delke I et al. Randomized trial of two doses of the prostaglandin E1 analog misoprostol for labor induction. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1997; 177(2):364-369.
- Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM, Alfirevic Z. Misoprostol for induction of labour: a systematic review. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1999; 106(8):798-803.
- Wing DA, Paul RH. A comparison of differing dosing regimens of vaginally administered misoprostol for preinduction cervical ripening and labor induction. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1996; 175(1):158-164.
- Hofmeyr GJ. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1, 2005.
- Alfirevic Z. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1, 2005.
- Garry D, Figueroa R, Kalish RB, Catalano CJ, Maulik D. Randomized controlled trial of vaginal misoprostol versus dinoprostone vaginal insert for labor induction. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 13(4):254-259.
- Lokugamage AU, Forsyth SF, Sullivan KR, El Refaey H, Rodeck CH. Randomized trial in multiparous patients: investigating a single vs. two-dose regimen of intravaginal misoprostol for induction of labor. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2003; 82(2):138-142.
- Lokugamage AU, Forsyth SF, Sullivan KR, El Refaey H, Rodeck CH. Dinoprostone versus misoprostol: a randomized study of nulliparous women undergoing induction of labor. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2003; 82(2):133-137.
- ACOG Committee Opinion. American College of Obstetrician and Gynecologist. ACOG Committee Opinion. Number 283, May 2003. New U.S. Food and Drug Administration labelling on Cytotec (misoprostol) use and pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 2003; 101(5 Pt 1):1049-1050.
- Wing DA, Tran S, Paul RH. Factors affecting the likelihood of successful induction after intravaginal misoprostol application for cervical ripening and labor induction. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2002; 186(6):1237-1240.
- Khan RU, El Refaey H. Pharmacokinetics and adverse-effect profile of rectally administered misoprostol in the third stage of labor. *Obstetrics & Gynecology* 2003; 101(5 Pt 1):968-974.
- Shetty A, Mackie L, Danielian P, Rice P, Templeton A. Sublingual compared with oral misoprostol in term labour induction: a randomised controlled trial. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2002; 109(6):645-650.
- Lam H, Tang OS, Lee CP, Ho PC, Lam H, Tang OS et al. A pilot-randomized comparison of sublingual misoprostol with syntometrine on the blood loss in third stage of labor. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2004; 83(7):647-650.
- Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SW, Ho PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Human Reproduction* 2002; 17(2):332-336.
- Lo JY, Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ. Ruptured membranes at term: randomized, double-blind trial of oral misoprostol for labor induction. *Obstetrics & Gynecology* 2003; 101(4):685-689.
- Gulmezoglu AM, Villar J, Ngoc NT, Piaggio G, Carroli G, Adetoro L et al. WHO multicentre randomised trial of misoprostol in the management of the third stage of labour. *Lancet* 2001; 358(9283):689-695.
- Joy SDS. Misoprostol use during the third stage of labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 82(2):143-152.
- Villar J, Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Forna F. Systematic review of randomized controlled trials of misoprostol to prevent postpartum hemorrhage. *Obstetrics & Gynecology* 2002; 100(6):1301-1312.
- Lokugamage AU, Refaey HE, Rodeck CH, Lokugamage AU, Refaey HE, Rodeck CH. Misoprostol and pregnancy: ever-increasing indications of effective usage. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* 2003; 15(6):513-518.
- Darney PD. Misoprostol: a boon to safe motherhood... or not? *Lancet* 2001; 358(9283):682-683.
- Gulmezoglu AM. Prostaglandins for prevention of postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1, 2005.
- Mousa HA. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1, 2005.
- Lokugamage AU, Paine M, Bassaw-Balroop K, Sullivan KR, Refaey HE, Rodeck CH. Active management of the third stage at caesarean section: a randomised controlled trial of misoprostol versus syntocinon. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; 41(4):411-414.
- Lokugamage AU, Sullivan KR, Niculescu I, Tigere P, Onyangunga F, El Refaey H et al. A randomized study comparing rectally administered misoprostol versus Syntometrine combined with an oxytocin infusion for the cessation of primary post partum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80(9):835-839.
- Khosla AH, Sirohiwal D, Sangwan K. A still birth and uterine rupture during induction of labour with oral misoprostol. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2002; 42(4):412.
- Lydon-Rochelle M, Holt VL, Easterling TR, Martin DP. Risk of uterine rupture during labor among women with a prior cesarean delivery. *New England Journal of Medicine* 2001; 345(1):3-8.
- Urban RL. Misoprostol and dinoprostone therapy for labor induction: a Doppler comparison of uterine and fetal hemodynamic effects. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology* 2003; 106(1):20-24.



Más información en www.siicsalud.com
dirección de correspondencia, otros datos del autor y full text.

B - Distribución Heterogénea de Variantes de Virus Papiloma Humano Tipo 16 en Mujeres Aborígenes Guaraníes con Distinto Grado de Lesiones de Cérvix Residentes en Misiones, Argentina



Sergio Andrés Tonon

Columnista Experto
Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Director del Laboratorio de Biología Molecular Aplicada, Universidad Nacional de Misiones, Posadas, Argentina

Otro trabajo de su autoría: Tonon SA, Picconi MA, Zinovich JB, Nardari W, Mampaey M, Badano I, Di Lello F, Galuppo JA, Alonio LV, Teysie AR. Human papillomavirus cervical infection in Guaraní Indians from the rainforest of Misiones, Argentina. *International Journal of Infectious Diseases* 8:13-19, 2004.

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat048/06406028a.htm



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en

www.siicsalud.com/des/des048/06406028.htm

Abstract

Human papillomavirus (HPV) infection of the cervix is necessary but not sufficient for the onset of oncogenic mechanisms leading to cervical cancer. Cofactors from the host and environment are also necessary. As part of viral factors, some HPV16 molecular variants present different biological behaviors. These minor genomic variations affect viral assembly, transcriptional activity and oncogenic potential. It has become important the analysis of their presence in different human populations and potential association to cervical lesions. In this study, HPV16 class and subclass variants infecting Guaraní aboriginals with different degree of cervical lesions from two different regions of Misiones, Argentina have been determined for the first time. A heterogeneous geographical distribution was observed, having 74% of European variants and 26% of other origins, mainly African, in the northern region. Meanwhile, 100% of European variants were present in the central region. This particular situation is discussed from the phylogenetic point of view. No statistical significant association was detected between any particular HPV16 variant and grade of cervical lesions.

Resumen

La infección de cuello uterino por ciertos tipos de virus papiloma humano (VPH) llamados de alto riesgo es necesaria aunque no suficiente para que se inicien los mecanismos oncogénicos que pueden conducir al cáncer de cérvix. Otros factores asociados al huésped y al ambiente también son necesarios. Entre los factores virales se postuló que algunas variantes de VPH16 pueden ser determinantes de diferentes comportamientos biológicos. Estas variaciones genómicas menores afectarían el ensamblado viral, la capacidad transcripcional y también el potencial oncogénico. El estudio de su distribución y asociación a lesiones cervicales en diversas poblaciones permitirá analizar la posibilidad de emplearlas como marcador pronóstico de progresión oncogénica y su implicancia en la formulación de vacunas profilácticas actualmente en desarrollo. En el presente estudio se caracterizaron las clases y subclases de variantes de VPH16 infectantes de mujeres aborígenes guaraníes con diferentes grados de lesión cervical residentes en dos regiones de Misiones, Argentina. Estos análisis tuvieron como objetivo detectar las variantes presentes en esta etnia particular y estimar su posible asociación a lesiones cervicales graves. En la región Norte el 74% de las variantes fueron de origen europeo, con el 26% restante de otras clases, principalmente africanas. En cambio, la totalidad de las variantes presentes en la región Centro (100%) fueron de origen europeo. Esta heterogeneidad se discute desde el punto de vista filogenético. No se detectó asociación estadísticamente significativa entre alguna variante particular y diferentes grados de lesión cervical.

Introducción

El carcinoma de cuello uterino representa la primera causa de mortalidad por neoplasia entre mujeres residentes de la provincia de Misiones. Esta situación difiere de la de los principales centros urbanos argentinos en donde el cáncer de mama lidera las estadísticas.¹

El carcinoma de cuello uterino se desarrolla generalmente mediante un proceso continuo que progresa gradualmente desde lesiones precursoras leves a grados más graves e invasivos. La infección genital por ciertos tipos de virus papiloma humano (VPH), llamados de alto riesgo, es necesaria aunque no suficiente para que se inicie este proceso. Otros factores asociados al huésped y al ambiente (inicio temprano de relaciones, número de parejas, multiparidad, tabaquismo) son también necesarios para que se establezca la progresión hacia la malignidad.²

La infección genital por VPH es muy prevalente y tiene lugar al inicio de las relaciones sexuales, siendo inocua en la gran mayoría

de los casos. En sólo un 5% a un 8% de aquellas que cursan con un tipo viral de alto riesgo se verifican los procesos conducentes al cáncer. Aun así, la mayoría de las lesiones leves y moderadas regresan a la normalidad.³ Debido a esta situación, se requieren parámetros biológicos que ofician de marcadores pronósticos de progresión de lesiones. De contar con ellos sería factible la subclasificación de poblaciones con características de alto riesgo.

El estudio de la distribución de VPH en diversas poblaciones cobró importancia debido a que la protección inmunológica prevista por las vacunas profilácticas en experimentación presenta especificidad de tipo, necesitando por ende el desarrollo de vacunas polivalentes a los efectos de lograr una protección efectiva de la población en riesgo.⁴ Esta situación impulsó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a propiciar estudios de prevalencia de infección por VPH del tracto genital femenino en distintas regiones del mundo para guiar así la inmunoprevención y estimar su posible impacto sobre la incidencia del carcinoma de cuello uterino. En este contexto, la primera generación de vacunas no eliminaría la necesidad de continuar con los programas masivos de tamizaje, dado que incluirían un número limitado de tipos virales de alto riesgo. Pero a medida que se circunscriban los principales tipos virales oncogénicos circulantes a regiones geográficas definidas, la efectividad de las fórmulas vacunales a desarrollarse propiciará una cobertura cada vez más efectiva.

Recepción: 24/11/2005 - **Aprobación:** 18/5/2006

Participaron en la investigación: Jorge Basiletti, Lidia Virginia Alonio, María Alejandra Picconi, Angélica Rita Teysie; Servicio Virus Oncogénicos, INEI-ANLIS «Dr. Carlos G. Malbrán», Buenos Aires; Inés Badano, Laboratorio de Biología Molecular Aplicada, FCEQyN, Universidad Nacional de Misiones, Posadas, Argentina.

La presencia de VPH de alto riesgo (principalmente de los tipos 16, 18, 31, 33 y 45) en prácticamente el 100% de los tumores impulsó un intenso estudio sobre su estructura genómica y mecanismos oncogénicos que lleva ya más de tres décadas. La clasificación de los VPH, a diferencia de la mayoría de otros virus, no está basada en criterios serológicos sino mediante similitud de sus genomas, debido a que las proteínas de la cápside son antigénicamente similares.⁵ Así, cuando el genoma de un VPH difiere en más del 10% de secuencia del gen L1 se habla de un nuevo tipo viral; cuando esta diferencia se encuentra entre el 2% y el 10% se trata de un subtipo, y cuando es menor del 2% estamos frente a una variante viral.

El análisis de secuencias virales posibilitó agrupar los diversos VPH y generar árboles filogenéticos que muestran su evolución molecular. De ellos se extrajeron importantes conclusiones, como la de saber que los VPH coevolucionaron con el hombre, distribuyéndose y diseminándose de acuerdo con los movimientos de diversas poblaciones a lo largo de la historia.⁶ Dado que se trata de uno de los grupos virales más diversos involucrados en infecciones humanas, estos análisis generan información básica de utilidad en la elaboración de métodos diagnósticos moleculares, estudios de relaciones genotipo-fenotipo y detección de grupos virales más agresivos.

En nuestro estudio epidemiológico regional sobre infección de cuello uterino por VPH llevado a cabo durante los años 2000 a 2003 se relevaron dos poblaciones de Misiones, Argentina: mujeres de raza blanca urbanas y mujeres aborígenes de la etnia guaraní, residentes en la selva misionera.⁷ Los valores de prevalencia de infección viral genérica fueron elevados, con una diferencia significativa entre poblaciones: urbana, 43%, y aborigen, 60%. Estas altas prevalencias se asociaron con el inicio temprano de relaciones, el número de parejas y el hábito de fumar. Además, fue importante la presencia de tipos virales de alto riesgo en la población aborigen guaraní (26%), con una notoria diversidad viral de 28 tipos detectados, en contraste con sólo 10 presentes en la población urbana.

Al agrupar los tipos virales hallados según la clasificación filogenética propuesta por Myers y col. basada en la región consenso del gen L1,⁸ encontramos que en los aborígenes están presentes la mayoría de los tipos virales de alto riesgo (grupos A9, A7 y A5); mientras que en la población urbana, la diversidad viral fue mucho más acotada, con alrededor del 30% de tipos pertenecientes a los grupos A7 y A9 de alto riesgo. Esta situación particular podría definir dos posibles dinámicas de circulación viral con características propias en cada población.

Mediante el estudio de las variantes de VPH16 se identificaron cinco ramas filogenéticas correspondientes a poblaciones europea, asiática, asiático-americana, africana 1 y africana 2.⁹ Esta diversidad viral relacionada inicialmente con la ubicación geográfica se encuentra actualmente asociada con la etnia poblacional.

Ultimamente se encuentra en discusión que algunas variantes de VPH16 pueden ser determinantes de diferentes comportamientos biológicos. Estas variaciones menores expresadas en secuencias proteicas afectan el ensamblado viral, la capacidad transcripcional y también su potencial oncogénico.¹⁰ Dichos efectos mostraron diferencias en la capacidad de inmortalización de células en cultivo y en la degradación de p53 y en que variantes particulares tienden a estar más asociadas a lesiones de alto grado y cáncer, su distribución es diferencial en ciertas áreas geográficas y en etnias particulares.¹¹⁻¹⁴

Estos datos conducen a la necesidad de evaluar la distribución de las diversas variantes de VPH16 presentes en poblaciones con alta incidencia de carcinoma de cérvix, con el objetivo de establecer posibles asociaciones entre variantes particulares, lesiones cervicales y su progresión hacia la malignidad.

Sobre la base de estos informes y la posible consecuencia en nuestra realidad regional, llevamos a cabo recientemente un estudio de caracterización de clase y subclase de variantes de VPH16 infectantes en mujeres guaraníes con diferentes grados de lesión cervical basado en el análisis del gen temprano E6 (asociado a mecanismos oncogénicos virales) y del gen tardío L1 (asociado a la antigenicidad viral). Estos análisis tuvieron como objetivo detectar las variantes presentes en esta etnia particular y estimar su posible asociación a lesiones cervicales de diferente grado.

Tabla 1. Distribución de variantes de VPH16 en las regiones en estudio.

Variantes VPH16	Región Norte	Región Centro
EP	17 (50%)	19 (53%)
E-350G	5 (15%)	17 (47%)
E-6862C	3 (9%)	–
Af1-a	6 (18%)	–
Af2-a	2 (6%)	–
AA-a	1 (2%)	–

Tabla 2. Distribución de variantes de VPH16 de acuerdo con el diagnóstico histopatológico de la población analizada.

Variante VPH16	Normal	Lesiones	LGSIL	HGSIL
EP	20 (56%)	16 (44%)	8 (22%)	8 (22%)
E-350G	11 (50%)	11 (50%)	7 (32%)	4 (18%)
E-6862C	2 (nc)	1 (nc)	1 (nc)	–
Af1-a	3 (50%)	3 (50%)	3 (50%)	–
Af2-a	1 (nc)	1 (nc)	1 (nc)	–
AA-a	–	1 (nc)	–	1 (nc)

nc: no comparable debido a bajo número de muestras.

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas mediante análisis por la prueba de χ^2 .

Materiales y métodos

Características generales de la población relevada

Se seleccionaron 70 muestras de hisopado exoendocervical VPH16 mono infectadas de la población aborigen guaraní relevada durante 2002-2003.⁷ La mediana de edad de esta submuestra poblacional fue de 20 años, habían iniciado relaciones sexuales a los 13 años, tuvieron de 3 a 5 parejas y con el primer embarazo a los 15 años, en promedio. Noventa y cuatro por ciento de las mujeres nunca habían recibido atención ginecológica.

Las pacientes se distribuyeron geográficamente: 34 asentamientos de la región norte de Misiones, departamento de Iguazú, en la frontera con Brasil y Paraguay, y 36 en la región central de la provincia, internadas en áreas de selva subtropical alejadas de las fronteras. Estos asentamientos distan aproximadamente 200 km entre sí y registran una limitada migración entre sus integrantes. Los aborígenes de la región norte tienen un contacto fluido con habitantes no aborígenes y turistas de la zona fronteriza, mientras que los de la región central preservan en mayor medida su forma ancestral de vida, limitando en lo posible los contactos con pobladores del área.

Características de las muestras analíticas

Todas las muestras fueron reconfirmadas como mono infectadas por VPH16 mediante PCR-RFLP¹⁵ y sus diagnósticos citohistológicos revisados por dos patólogos independientes. De las 70 muestras totales, 37 se encontraban dentro de límites normales, 18 presentaban lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL) y 15, lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL).

Identificación de variantes de los genes E6 y L1 de VPH16

Se llevó a cabo mediante el método propuesto por Wheeler y col.¹⁶ el cual se basa en la amplificación por PCR anidada de una región de 585 pb del gen E6 y una región de 423 pb del gen L1 de VPH16. Estos productos son luego hibridados con 23 y 12 sondas biotiniladas, respectivamente, en formato *dot-blot*. Las variaciones nucleotídicas posibles de identificar incluyen las posiciones 109, 131, 132, 143, 145, 178, 183, 286, 289, 335, 350, 403 del gen E6, y 6695, 6721, 6803, 6854, 6862 y 6694 del gen L1 de VPH16. Los patrones de hibridación se asignaron a las diversas clases y subclases de variantes de acuerdo con la clasificación propuesta por Yamada y col.¹⁷

Análisis estadístico

Para la determinación de asociación entre variantes de VPH16 infectantes y grado de lesión histopatológica se empleó la prueba de chi cuadrado calculada con el programa Epi-Info versión 3.3 (Epidemiology Program Office, Division of Public Health Surveillance and Informatics, Centers for Disease Control and Prevention, EE.UU.).

Resultados

Mediante la aplicación de la técnica de Wheeler y col.¹⁶ se pudo identificar y clasificar la totalidad de las clases y subclases de variantes de VPH16 presentes en esta dos poblaciones aborígenes guaraníes residentes en distintas áreas geográficas de la provincia de Misiones.

La distribución general de variantes incluyó, en orden de importancia: 51% de variante europea prototipo (EP), 32% de variante europea-350G (E-350G), 9% de variante africana tipo 1 (Af1), 4% de variante europea-6862C, 3% de variante africana tipo 2-a (Af2-a) y 1% de variante asiático americana-a (AA).

La distribución de variantes por zona geográfica de residencia no fue homogénea, se detectó mayor diversidad en la región Norte, en comparación con los asentamientos de la región Centro.

En la región Norte, el 74% de las variantes fueron de origen europeo, con el 26% restante de otras clases, mientras que la totalidad de las variantes presentes en la región Centro (100%) fueron de origen europeo (tabla 1).

No se detectó asociación estadísticamente significativa cuando se analizó la distribución de variantes entre las muestras con diagnóstico histopatológico LSIL y HSIL por medio de la prueba de chi cuadrado (tabla 2).

Discusión

Está comprobado que una infección cervical persistente con VPH16 es un factor de riesgo importante para la aparición de lesiones premalignas y cáncer cervical.¹⁸

Últimamente se sugirió que diversas variantes naturales de VPH16 en una población pueden presentar comportamientos biológicos diferentes, algunas de ellas asociadas a lesiones cervicales de alto grado y cánceres agresivos.^{19,20}

La población aborígen guaraní estudiada presenta una elevada prevalencia de variantes europeas (87%), un resultado concordante con el único estudio realizado a nivel mundial, en el que se informa un 76% de variantes europeas en cánceres cervicales de América Central y América del Sur.¹⁷

Por otra parte, del 12% de las variantes no europeas presentes en mujeres guaraníes, la variante africana 1 es la más prevalente, con un 9%. Estos resultados contrastan con los de Yamada y col., quienes detectaron un 20% de variantes asiático-americanas presentes en carcinomas de esta región mundial y sólo un 3% de variantes africanas.¹⁷

Se conoce que los genomas de VPH son muy estables, los eventos mutacionales y de recombinación son muy raros, ocurren con frecuencias que no difieren de aquellas humanas.² Es por ello interesante destacar la relación entre diversidad de variantes virales detectadas y frecuencia estimada de contactos entre las aborígenes residentes en las dos regiones en estudio. En consecuencia, la detección de variantes africanas sólo presentes en mujeres aborígenes guaraníes residentes de la región Norte (tabla 1) podría asociarse a contactos con individuos de esa ascendencia provenientes del sur de Brasil, descendientes de esclavos introducidos durante la dominación portuguesa.

Si comparamos los resultados obtenidos en este trabajo con los comunicados por Picconi y col. sobre variantes de VPH16 presentes en población indígena quechua argentina,²¹ ambos coinciden en destacar una limitada presencia de variantes no europeas en estas dos poblaciones aborígenes residentes en los extremos opuestos del Norte argentino. Hipotéticamente, el impacto de la colonización española habría impulsado una circulación de variantes europeas en ambas poblaciones mencionadas.

Sin embargo, a diferencia de las guaraníes, el 10% de las variantes no europeas presentes en quechuas es de origen asiático-americano o asiático, sin detección de variantes africanas. Este hecho podría asociarse a la idea de una distribución viral más ancestral en esta etnia, proveniente de la migración de individuos asiáticos por el estrecho de Behring, con una posterior distribución geográfica a lo largo de la cordillera andina.

Actualmente existen informes que asocian una mayor frecuencia de infección genital por variantes asiático-americanas o de la subclase E350G de VPH16 con lesiones cervicales y cánceres.^{12,22} Esto no se verificó en la población guaraní analizada, en donde la distribución de las diversas variantes de VPH16 detectadas en

mujeres con citología normal y con lesiones de diferente grado fue estadísticamente no significativa. Aun así, la única variante asiático-americana detectada en guaraníes provino de una paciente con lesión de alto grado (tabla 2).

Sobre la base de resultados diversos y contrastantes recabados en diferentes poblaciones a nivel mundial y debido a que algunas de estas variaciones de secuencia génica tienen el potencial de modificar la estructura proteica de la cápside viral y, por ende, su antigenicidad, es importante la continuidad del estudio de su prevalencia y del análisis de su asociación a lesiones de alto grado y cánceres, tratando de establecer si verdaderamente las variantes virales de VPH16 y de otros tipos de alto riesgo oncogénico presentan comportamientos biológicos diferentes que ameriten su detección particular y su asignación como parámetro relacionado a una progresión diferencial de lesiones cervicales.

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2006

Bibliografía

1. Tonon SA, Picconi MA, Zinovich JB, y col. Human Papillomavirus cervical infection and associated risk factors in a region of Argentina with a high incidence of cervical carcinoma. *Inf Dis Obstet Gynecol* 1999;7:237-43.
2. Burd EM. Human Papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Reviews* 2003; 16:1-17.
3. Muñoz N, Mendez F, Posso H, y col. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis* 2004; 190:2077-87.
4. Hildesheim A, Wang SS. Host and viral genetics and risk of cervical cancer: a review. *Virus Res* 2002; 89: 229-240.
5. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324:17-27.
6. Bernard HU. Coevolution of papillomaviruses with human populations. *Trends Microbiol* 1994; 2:140-3.
7. Tonon SA, Picconi MA, Zinovich JB, y col. Human papillomavirus cervical infection in Guarani Indians from the rainforest of Misiones, Argentina. *Int J Infect Dis* 2004; 8:13-19.
8. Myers G, Baker C, Munger K, y col. Human Papillomaviruses, a compilation and analysis of nucleic acid and amino acid sequences. Los Alamos National Laboratory, Los Alamos N.M. 1998 Report No.: LA-UR 97-4059.
9. Ho L, Chan S-Y, Burk BC, y col. The genetic drift of human papillomavirus type 16 is a means of reconstructing prehistoric viral spread and the movement of ancient human populations. *J Virol.* 1993; 67:6413-23.
10. Kirnbauer, R, Taub J, Greenstone H, y col. Efficient self-assembly of human papillomavirus type 16 L1 and L1-L2 into virus-like particles. *J. Virol.* 1993; 67:6929-6936.
11. Ellis JR, Keating PJ, Baird J, y col. The association of an HPV16 oncogene variant with HLA-B7 has implications for vaccine design in cervical cancer. *Nat Med* 1995 ;1:464-70.
12. Villa LL, Sichero L, Rahal P, y col. Molecular variants of human papillomavirus types 16 and 18 preferentially associated with cervical neoplasia. *J Gen Virol* 2000; 81:2959-68.
13. Xi LF, Koutsky LA, Galloway DA, Kuypers J, Hughes JP, Wheeler CM. Genomic variation of human papillomavirus type 16 and risk for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:796-802.
14. Conrad-Stoppler, M, Ching K, Stoppler H, y col. Natural variants of the HPV 16 E6 protein differ in immortalizing activity and ability to degrade p53. *J. Virol.* 1996; 70:6987-6993.
15. Bernard HU, Chan SH, Manos MM. Identification and assessment of known and novel human papillomaviruses by PCR amplification, restriction fragment length polymorphism, nucleotide sequence, and phylogenetic algorithms. *J Infect Dis* 1994; 170:1077-85.
16. Wheeler CM, Yamada T, Hildesheim A, Janison S. Human papillomavirus type 16 sequence variants: identification by E6 and L1 lineage-specific hybridization. *J Microbiol* 1997; 35:11-9.
17. Yamada, T, Manos MM, Peto J, y col. Human papillomavirus type 16 sequence variation in cervical cancers: a worldwide perspective. *J Virol* 1997; 71:2463-72.



Más información en www.siicsalud.com
dirección de correspondencia, otros datos del autor y bibliografía completa.