



ASOCIACION CAUSAL
ENTRE EL VIRUS DEL
PAPILOMA HUMANO Y
CANCER INFLTRANTE
DE CERVIX:
RESULTADOS DE UN
ESTUDIO POBLACIONAL
CASO-CONTROL.

Observaciones de laboratorio, clínicas y epidemiológicas durante los últimos años han implicado al virus del papiloma humano (HPV) como el posible agente infeccioso responsable de una importante fracción de los cánceres infiltrantes de cervix (de aquí en adelante cáncer de cervix). Hasta ahora no habían habido resultados concluyentes debido a que no se había realizado un estudio con una muestra suficientemente grande como para presentar un

poder estadístico adecuado. Por otra parte, la sensibilidad y la especificidad de las pruebas de laboratorio para detectar el HPV eran insuficientes, basándose fundamentalmente en las pruebas del ViraPap[®] y de southern hybridization.

Con el objetivo de evaluar la asociación entre el HPV y el cáncer de cervix, se realizó un estudio poblacional caso-control durante el período 1985-88 en España y Colombia. Este último país presenta una de las más altas tasas de incidencia por cáncer de cervix del mundo, siendo éstas 8 veces mayores que las observadas en España. En España, participaron 9 centros: Alava, Gerona, Guipúzcoa, Murcia, Navarra, Salamanca, Sevilla, Vizcaya y Zaragoza. En su inclusión influyeron dos factores: de una parte la existencia, en su mayoría, de registros poblacionales de cáncer y de otra, una buena representación del rango de variación intra-país en la mortalidad por cáncer de cervix. En cuanto a técnicas de laboratorio, se utilizó la

prueba de hibridación, basada en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que presenta resultados más válidos que las pruebas anteriormente mencionadas, permitiendo detectar secuencias de DNA viral en las células infectadas por el virus.

Población y métodos

Los casos incluidos fueron confirmados histológicamente en mujeres, menores de 70 años, de la áreas poblacionales referidas. Los controles eran una muestra aleatoria de la población que generó los casos con una razón de un control por caso. Una vez obtenido el consentimiento informado en participar de todas las personas, incluyendo el consentimiento de los médicos de los casos, se administró un cuestionario estructurado que indagaba sobre aspectos demográficos, consumo de tabaco, hábitos sexuales e higiénicos y enfermedades de transmisión sexual. En las mujeres, además, recogía datos sobre la historia reproductiva y el empleo de métodos anticoncep-

Tabla 1. Odds ratio (95% intervalo de confianza) para la asociación entre cáncer de cervix invasivo y HPV-DNA detectado mediante amplificación de PCR.

METODO	ESPAÑA				COLOMBIA				ESPAÑA Y COLOMBIA	
	CASOS (%)	CONTROLES (%)	ORc ¹	ORa ² (95% CI)	CASOS (%)	CONTROLES (%)	ORc	ORa (95% CI)	ORc	ORa (95% CI)
PCR ³	(N=142)	(N=130)			(N=87)	(N=98)				
Negativo	30,9	95,4	1,0	1	27,6	86,7	1,0	1	1	1
Positivo	69,0	4,6	49,5	46,2 (18,5-115,1)	72,4	13,3	17,1	15,6 (6,9-34,7)	26,6	28,8 (15,7-52,6)

¹ Ajustado por edad y área de estudio. ² Ajustado por edad, área de estudio, número de parejas sexuales, educación, edad del primer parto e historia de... ³ Screening breve con Kabanicola... ⁴ Positivo incluye aquellas muestras que fueron positivas a las pruebas de HPV específico y/o pruebas genéricas y excluye las negativas. Datos de Colombia y España...

Situación regional de las Enfermedades de Declaración Obligatoria (resultados provisionales). Semanas 17 a 20 (del 25 de abril al 22 de mayo de 1993). Distribución semanal

Enfermedades	Casos notificados										Casos acumulados				
	Semana 17		Semana 18			Semana 19			Semana 20		Semanas 1 a 20				
	1993	1992 Mediana	1993	1992 Mediana	1993	1992 Mediana	1993	1992 Mediana	1993	1992 Mediana	1993	1992 Mediana			
Fiebre tifoidea	0	0	2	0	1	1	0	1	2	2	3	3	16	18	
Toxi-Infec. alimentaria	146	2	2	4	2	2	11	9	9	47	34	7	249	135	129
Procesos diarreicos	1.306	1.666	1.661	1.685	1.698	1.582	1.614	2.105	1.614	1.555	2.084	1.642	30.705	34.979	30.377
I.R.A. In. Resp. aguda	13.196	15.033	13.745	14.521	13.710	13.349	13.335	14.085	14.054	12.760	13.414	13.382	345.027	350.973	309.262
Gripe	877	718	1.051	971	531	666	629	506	637	570	493	556	57.339	48.463	57.808
Neumonía	81	96	66	98	58	65	86	59	59	100	50	60	1.931	2.095	1.802
Tuberculosis respiratoria	5	2	6	3	4	7	3	8	5	6	5	6	68	82	109
Sarampión	63	3	3	62	1	1	52	2	4	65	1	3	994	23	33
Rubéola	1	1	15	5	2	19	5	1	17	1	2	10	69	34	214
Varicela	211	264	329	244	263	470	254	272	593	294	326	648	3.519	3.730	5.865
Escarlatina	3	5	3	2	5	5	3	3	5	0	2	2	56	56	70
Brucelosis	0	1	1	3	4	3	1	1	3	0	2	2	26	32	36
Sífilis	2	1	0	2	0	0	1	0	0	0	2	0	17	12	9
Infección gonocócica	1	0	2	0	0	1	0	1	1	2	0	1	22	16	16
Infección meningocócica	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	3	1	34	36	39
Hepatitis	7	5	6	10	9	6	8	5	7	3	10	6	117	151	144
Fiebre reumática	1	1	2	0	2	2	1	3	1	1	3	3	42	28	37
Parotiditis	1	1	11	3	3	9	2	0	6	2	1	8	23	35	144
Tosferina	1	2	1	1	0	0	0	1	1	0	8	1	3	18	24
Leishmaniasis	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	3	1	1
Paludismo	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0
Tétanos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1
Otras meningitis	2	3	2	2	2	3	1	3	3	1	3	3	77	51	44
Otras tuberculosis	0	1	1	1	2	0	0	0	1	1	0	0	12	13	13
Otras E.T.S.	5	10	17	15	21	15	21	16	16	14	28	22	264	289	303

... mediana se calcula sobre el último quinquenio; no se incluyen las enfermedades sin casos notificados en año actual

Porcentaje de declaración¹⁾ (resultados provisionales). Semanas 17 a 20 (del 25 de abril al 22 de mayo de 1993)

Municipios	Población (Padrón 1991)	% de declaración	Municipios	Población (Padrón 1991)	% de declaración
Abanilla	6.074	85,0	Calasparra	8.745	95,8
Abarán	11.865	78,1	Campos del Río	1.949	100,0
Aguilas	24.894	100,0	Caravaca de la Cruz	21.296	100,0
Albudeite	1.411	25,0	Cartagena	168.023	71,2
Alcantarilla	30.144	100,0	Cehegín	13.614	82,5
Aledo	985	75,0	Ceutí	6.411	33,3
Alguazas	6.931	85,0	Cieza	30.875	100,0
Alhama de Murcia	14.175	100,0	Fortuna	6.004	100,0
Archena	13.487	97,5	Fuente Alamo de Murcia	8.279	87,5
Beniel	7.220	100,0	Jumilla	20.092	100,0
Blanca	5.768	100,0	Librilla	3.764	100,0
Bullas	10.009	100,0	Lorca	65.919	75,0

... 1) Cortes de declaración numérica recibidos / (num. de médicos de atención primaria) x 100

Distribución por áreas de salud de las Enfermedades de Declaración Obligatoria (resultados provisionales). Semanas 17 a 20 (del 25 de abril al 22 de mayo de 1993). Casos notificados

Enfermedades:	Áreas de Salud												REGION	
	Murcia		Cartagena		Lorca		Noroeste		Altiplano		Oriental		Total	
	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	
Población ⁽¹⁾	411.661		251.837		122.225		62.640		47.454		149.784		1.045.601	
Fiebre tifoidea	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2	3
Toxi-Infec. alimentaria	50	64	10	17	0	0	1	10	4	6	143	152	208	249
Procesos diarreicos	2.567	12.484	1.267	6.632	617	3.456	360	2.198	376	2.070	973	3.865	6.160	30.705
I.R.A. In. Resp. aguda	20.482	127.610	11.320	72.816	6.406	42.431	4.780	30.980	3.384	23.087	7.440	48.103	53.812	345.027
Gripe	1.436	18.010	384	13.924	373	9.606	505	5.264	48	2.973	301	7.562	3.047	57.339
Neumonía	128	689	109	500	35	174	21	141	26	178	46	249	365	1.931
Tuberculosis respiratoria	3	18	9	32	0	1	0	2	1	3	4	12	17	68
Sarampión	89	436	31	43	0	1	24	56	9	14	89	444	242	994
Rubéola	8	45	3	7	1	1	0	1	0	14	0	1	12	69
Varicela	443	1.742	178	559	52	185	18	125	151	364	161	544	1.003	3.519
Escarlatina	3	27	3	12	0	1	0	8	0	0	2	8	8	56
Brucelosis	1	3	1	9	0	2	0	6	0	0	2	6	4	26
Sifilis	1	3	3	12	0	0	0	0	0	1	1	1	5	17
Infección gonocócica	0	6	2	13	1	1	0	1	0	0	0	1	3	22
Infección meningocócica	0	5	2	15	1	4	0	4	0	0	2	6	5	34
Hepatitis	26	86	0	19	1	1	0	3	0	0	1	8	28	117
Fiebre reumática	2	27	0	7	0	0	1	8	0	0	0	0	3	42
Parotiditis	3	11	2	4	1	1	1	3	0	1	1	3	8	23
Tosferina	2	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	3
Leishmaniasis	0	0	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3
Paludismo	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	2	2
Tétanos	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2
Otras meningitis	1	41	5	21	0	2	0	4	0	0	0	9	6	77
Otras tuberculosis	2	6	0	5	0	1	0	0	0	0	0	0	2	12
Otras E.T.S.	19	105	17	73	9	34	4	9	0	11	6	32	55	264

⁽¹⁾ Padrón: 1991. -No se incluyen las enfermedades sin casos notificados durante el año actual

Municipios	Población (Padrón 1991)	% de declaración	Municipios	Población (Padrón 1991)	% de declaración
Lórquí	5.328	100,0	Santomera	8.518	100,0
Mazarrón	14.591	93,2	Torre Pacheco	16.568	100,0
Molina de Segura	37.806	75,0	Torres de Cotillas, Las	14.132	100,0
Moratalá	8.976	77,8	Totana	20.466	98,1
Mula	13.053	88,6	Ulea	1.073	100,0
Murcia	328.100	70,4	Unión, La	13.940	100,0
Ojós	678	100,0	Villanueva del Río Segura	1.663	100,0
Pliego	3.327	58,3	Yecla	27.362	100,0
Puerto Lumbreras	9.961	57,1	Alcázares, Los	3.683	75,0
Ricote	1.689	100,0			
San Javier	14.696	100,0	Total Región	1.045.601	82,2
San Pedro del Pinatar	12.057	100,0			

tivos. De casos y controles se obtuvo una muestra de suero, una muestra de exfoliado cervical (mujeres) y uretral (hombres) y en los casos, una biopsia del tejido tumoral. Las muestras fueron congeladas y analizadas en la Agencia Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer de Lyon, Francia. La técnica del PCR se realizó en Baltimore, USA.

El análisis estadístico consistió en técnicas de regresión logística utilizando el paquete estadístico GLIM^R para modelar la asociación entre el cáncer de cervix y la presencia de secuencias de HPV-DNA en las muestras biológicas celulares.

Resultados

En total se reclutaron 436 casos y 387 controles. La **Región de Murcia contribuyó con 34 (8%) casos y 36 (9%) controles**. La tasa de respuesta global en España fue del 80% en los casos y 65% en los controles, proporcionando muestras citológicas el 74% de los casos y el 68% de los controles. La **tabla 1** presenta, de un lado, la prevalencia de HPV-DNA en casos y controles de ambos países, siendo mucho más elevada esta entre los casos. De otro lado muestra el riesgo asociado entre la presencia de HPV-DNA en las muestras biológicas y el cáncer de cervix en aquella fracción de casos y controles en las que se pudo realizar esta prueba. El riesgo ajustado por las variables que presentaron alguna asociación con el cáncer de cervix (edad, área, nº de parejas sexuales, educación, edad al primer parto y haberse realizado alguna vez una determinación de Papanicolau) es de 46,2 (18,5-115,1) en España, de 15,6 (6,9-34,7) en Colombia y de 28,8 (15,7-52,6) combinando ambos países. Entre las muestras que dieron positivas para HPV, el subtipo

Tabla 2. Riesgo de cáncer de cervix según tipos específicos de HPV

HPV	CASOS	CONTROLES	OR ¹	95% CI
HPV tipo según PCR				
Negativo	68	209	1,0	
HPV 16	109	13	29,7	(15,4 57,4)
HPV 18	10	2	19,4	(4,0 93,7)
HPV 31, 33, 35	20	3	21,4	(6,1 75,6)
No identificado	22	1	79,6	(11,1 572,4)
Múltiples infecciones según PCR				
1 HPV tipo	135	17	1,0	
Más de un tipo	4	1	0,5	(0,1-5,1)

1. AJUSTADO POR EDAD Y ÁREA DE ESTUDIO

detectado con mayor frecuencia, tanto en casos como en controles, fue el HPV 16 (prevalencia del 70% en casos y controles en Colombia) y del 66% (casos y controles en España). Globalmente, en España la prevalencia de HPV entre casos fue del 69% y del 5% entre los controles. En Colombia las cifras son 72% y 13%, respectivamente. **Paralelamente en Murcia la prevalencia de HPV 16 entre los casos HPV+ fue del 77% (10/13) y del 100% entre los controles (1/1). Contando todos los diferentes subtipos del HPV, la prevalencia de HPV entre los casos de Murcia fue del 59% y entre los controles del 5%.**

La **tabla 2** presenta el riesgo asociado a los diferentes subtipos de HPV detectados por la técnica del PCR. El subtipo HPV 16 es el que presenta una mayor asociación con el riesgo de cáncer de cervix, seguida por los subtipos 18, 31, 33 y 35. La presencia de múltiples subtipos de HPV no actúa sinérgicamente sobre el riesgo de desarrollar cáncer de cervix.

Discusión

El estudio presenta los criterios de suficiente muestra y técnicas

de determinación de la exposición aceptablemente válidas. Además, se incluyeron los principales factores de riesgo descritos por la literatura y que podrían haber actuado como factores de confusión. La aceptable tasa de respuesta minimiza la posibilidad de sesgo de selección.

La intensidad de la asociación apunta hacia un posible mecanismo causal del HPV en el cáncer de cervix, asumiendo que la detección de HPV-DNA es un buen marcador de infección por HPV. Esto sólo se podrá saber cuando se obtengan resultados de algunos estudios de cohortes de mujeres HPV-DNA positivas ahora en progreso. Sin embargo, la fuerza y especificidad de la asociación junto con la consistencia de otros estudios sugiere un mecanismo causal del HPV en el desarrollo del cáncer del cervix.

Este resumen está basado en la publicación: Muñoz N, Bosch FX, SanJosé S, Tafur L, Izarzugaza I, Viladiu P, Gili M, Navarro C, Martos C, Ascunce N, González LC, Kaldor JM, Guerrero E, Lorincz A, Santamaría M, Alonso de Ruiz P, Aristizábal N y Shah K. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. *Int J Cancer* 1992; 52: 743-749.