

Prevalencia de VPH en pacientes posoperados de pterigión

Arturo Ramírez-Mondragón^{1*}, Efraín Romo-García,² Gilma López-López,³ Edgar Dehesa-López³

¹Residente tercer año de oftalmología. Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud.

²Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud y Fundación Buenavista IAP.

³Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud.

Recibido 09 septiembre 2015; aceptado 10 diciembre 2015

Objetivo: Determinar la prevalencia de virus de papiloma humana (VPH) en pacientes posoperados de pterigión primario y recidivante mediante la técnica de reacción cadena polimerasa (PCR) y la relación entre las muestras positivas y enfermedades de transmisión sexual (ETS). **Material y métodos:** Se diseñó un estudio descriptivo, observacional y prospectivo. Se incluyeron pacientes con pterigión primario y recidivante, se sometieron a resección de pterigión con autoinjerto conjuntival. Se analizaron las muestras obtenidas mediante técnica de PCR en busca de VPH y su genotipo. **Resultados:** Se incluyeron 43 ojos de 43 pacientes. 30 pacientes del sexo masculino y 13 del femenino, con edad promedio de 54 años. 7 pterigionos fueron recidivantes, 7 fueron positivos para VPH encontrando genotipos 6 ($n = 2$), 16 ($n = 4$) y 18 ($n = 1$). No se encontró relación entre la presencia de VPH con el grado, la recidiva, localización. Se encontró relación significativa entre la presencia de VPH y antecedente de ETS ($p = 0.018$). **Conclusión:** Nuestros hallazgos de ADN de VPH en los pacientes posoperados de pterigión no apoya la hipótesis que el virus sea el principal factor implicado en la génesis del pterigión primario y recidivante. Sin embargo es probable que actúa de manera sinérgica con otros agentes causantes que representa una enfermedad de causa multifactorial.

Palabras clave: pterigión, PCR, VPH

Objective: To determine the prevalence of human papillomavirus (HPV) in patients with primary pterygium patients visited after surgery and recurrent through technical polymerase chain reaction (PCR) and the relationship between positive samples and sexually transmitted diseases (STDs). **Material and methods:** A descriptive, observational, prospective study design. Patients with primary pterygium and recurrent which underwent pterygium excision with conjunctival autograft. Samples obtained were analyzed by looking PCR and HPV genotype. **Results:** 43 eyes of 43 patients were included. 30 male patients and 13 female, mean age of 54 years. Recurrent pterygium were 7, 7 were positive for HPV genotypes 6 finding ($n = 2$), 16 ($n = 4$) and 18 ($n = 1$). No relationship between the presence of HPV and grade, recurrence, location was found. Clinically significant relationship between the presence of HPV was found and TSD ($p = 0.018$). **Conclusions:** Our findings HPV DNA in postoperative patients pterygium not support the hypothesis that the virus is the main factor involved in the genesis of primary and recurrent pterygium. However it is likely that acts synergistically with other causative agents represents a multifactorial disease.

Keywords: pterygium, PCR, HPV

1. Introducción

El pterigión es un proceso inflamatorio, degenerativo, cuya característica distintiva es la alteración focal del limbo. Es una enfermedad que involucra un cuadro de inflamación crónica, proliferación del tejido conectivo subconjuntival y la presencia de angiogénesis, provocando un crecimiento de tejido elastótico y de conjuntiva anormal sobre la córnea.¹ A propósito

del pterigión, se han realizado estudios de prevalencia, de implicaciones ambientales, de la película lagrimal, de la superficie ocular y del tejido extirpado durante su cirugía, con el fin de explicar sus factores de riesgo, sintomatología y fisiopatología. Aun cuando su etiología no se ha esclarecido por completo, los progresos en el entendimiento de cómo se produce, considerando evidencias epidemiológicas, genéticas, patológicas y de biología molecular han permitido idear tratamientos que modifican su aparición o progresión.^{2,6} Pterigión se caracteriza por su ubicación a lo largo de la fisura inter-palpebral a lo largo del eje horizontal

*Dr. Arturo Ramírez Mondragón. Eustaquio Buelna No. 91 Col. Gabriel Leyva, C.P. 80030, Culiacán Sinaloa. Tel: (667) 713-2603 y 713-7978. Correo electrónico: dr_armr2@hotmail.com

de la córnea, por lo general por vía nasal pero ocasionalmente también temporalmente o ambos nasal y temporal, que se consideró un indicador importante el papel de factores ambientales, tales como la luz solar, en su desarrollo.^{3,6} Los factores hereditarios relacionados con el pterigión todavía no están claros, muchas de las diferencias en cuanto a proteínas de regulación del ciclo celular y otros marcadores son probablemente asociado con las diferencias genéticas entre los pacientes con pterigión.^{6,7} La fuerte correlación epidemiológica entre el desarrollo de pterigión y la exposición a la luz solar ha llevado a la suposición de que alguna parte de radiación solar puede tener un papel patogénico directo.^{1,6} El virus del papiloma humano (VPH) se compone de una doble cadena cerrada circular de ADN de los cuales por lo menos 100 diferentes genotipos de VPH están completamente secuenciados. Los diferentes subtipos de VPH se asocian con tumores epiteliales benignos o malignos principalmente con la malignidad del epitelio uterino cervical escamoso. El VPH también está asociado con tumores epiteliales de la conjuntiva, papiloma y carcinoma conjuntival. Varios estudios han investigado el VPH como un factor de riesgo para el desarrollo de pterigión, pero el resultado parece poco concluyente ya que la proporción de VPH positivas para pterigión varía de 0% a 100%. Implicación viral. Aunque los primeros informes mencionan la posibilidad de un origen infeccioso del pterigión, la evidencia sobre esta cuestión no fue concluyente. Sin embargo, la llegada de la PCR como una herramienta de investigación permitió la investigación detallada para ADN viral en muestras tanto de pterigión y conjuntiva normal. Los resultados de varios estudios apuntan hacia la implicación de VPH en pterigión informándose así grandes diferencias regionales y raciales en la etiología.^{2,6} No existen datos estadísticos, a nivel nacional, de la asociación del pterigión con virus del papiloma humano en personas de nacionalidad mexicana. En este estudio se pretende investigar en una importante cantidad de pterigiones la presencia de HPV con el fin de aclarar la supuesta asociación entre el VPH y el pterigión, así como una base estadística de la prevalencia de este en la población mexicana.

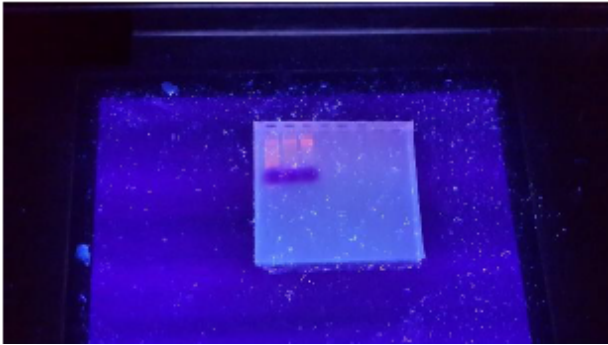
2. Metodología

Se trata de un estudio observacional descriptivo y prospectivo en el que se VPH 6 y 11 están asociados con neoplasia benigna y el VPH 16 y 18 están estrechamente relacionados incluyeron los pacientes de primera vez para resección de pterigión y determinación de VPH por PCR del Hospital Civil de Culiacán y Fundación Buenavista de la ciudad de Culiacán, Sinaloa en el periodo comprendido de febrero de 2014 a diciembre de 2015. Se incluyeron pacientes de 20 – 80 años, con diagnóstico de pterigión primario o recidivante y se excluyeron aquellos con enfermedad de la superficie ocular subyacente. Se incluyeron 43 ojos de 43 pacientes, se realizó resección de pterigión con colocación de autoinjerto de conjuntiva y suturado con nylon 10 – 0 en todos los casos. Se realizó extracción de ADN de tejido fresco mediante el método de extracción de ADN por fenol-cloroformo (modificado por Kersarwani), se amplificó un fragmento de beta-globina humana mediante PCR utilizado como control y finalmente se realizó amplificación del ADN de VPH mediante PCR para los diferentes genotipos figura 1 y 2.

Fig 1.-



Fig 2.-



Los datos fueron analizados mediante estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión de los datos, frecuencias y proporciones. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$ obtenido mediante χ^2 (SPSS versión 19).

3. Resultados

Se incluyeron un total de 43 ojos de 43 pacientes. El 72.1% ($n = 31$) correspondieron a el ojo derecho y el 27.9% ($n = 12$) al ojo izquierdo. El 81.4% ($n = 35$) fueron de localización nasal y el 18.6% ($n = 8$) de localización temporal. En cuanto al grado de pterigión 30.2% ($n = 13$) correspondían a grado I, 44.2% ($n = 19$) a grado II, 18.6% ($n = 8$) grado III y 14.28% ($n = 3$) grado IV. La recidiva se presentó en 16.3% ($n = 7$). Tabla 1

Tabla 1.- Características oftalmológicas de la población.

		<i>n</i>	%
Ojo biopsiado	Derecho	31	72.1%
	Izquierdo	12	27.9%
Localización	Nasal	35	81.4%
	Temporal	8	18.6%
Grado de pterigión	I	13	30.2%
	II	19	44.2%
	III	8	18.6%
	IV	3	7.0%
Recidiva	Si	7	16.3%
	No	36	83.7%

Del total de 43 biopsias de conjuntiva el 100% am-

plifico el ADN y la beta-globina. Del total de 43 ojos que se sometieron a cirugía de pterigión y se les realizó PCR el 16.3% ($n=7$) fueron positivos para VPH. El 85.71% ($n=6$) se encontró en el ojo derecho. El 100% ($n=7$) fueron de localización nasal. El 42.8% ($n=3$) correspondió a grado I y grado II. El 14.28% ($n=1$) corresponde el grado IV. El 16.7 % ($n=1$) se trató de pterigión recidivante. Tabla 2

Tabla 2.- Resultado de PCR y características de la población con resultado positivo.

		VPH			
		si		no	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Ojo biopsiado	Derecho	6	85.71%	25	69.44%
	Izquierdo	1	14.28%	11	30.55%
Localización	Nasal	7	100%	28	77.7%
	Temporal	0	0%	8	22.2%
Grado de pterigión	I	3	42.85%	10	27.77%
	II	3	42.85%	16	44.44%
	III	0	0%	8	22.2%
	IV	1	14.28%	2	5.55%
Recidiva	Si	1	14.28%	6	16.66%
	No	6	85.71%	30	83.33%

De acuerdo al genotipo identificado el 28.6% ($n=2$) correspondió al genotipo 6, 57.1% ($n=4$) al 16 y el 14.3% ($n=1$) al 18. Tabla 3.

Tabla 3.- Diferentes genotipos de VPH tipificados.

Genotipo	Resultado VPH	
	<i>n</i>	%
6	2	28.6%
11	0	0%
16	4	57.1%
18	1	14.3%

No se encontró correlación significativa entre el grado de pterigión ($p = 0.344$), la localización ($p = 0.207$), la recidiva ($p = 0.978$) y el ojo biopsiado ($p = 0.508$). Tabla 5

El 18.60% ($n = 8$) tuvo verrugas genitales. Y el 13.95% ($n = 6$) enfermedades de transmisión sexual. El 30.76% ($n = 4$) de las mujeres tuvo algún tipo de

alteración en el papanicolaou. De las 7 biopsias positivas para VPH el 69.8% ($n = 5$) se trataban del sexo masculino y el 30.2% ($n = 2$) al sexo femenino. El 42.85% ($n = 3$) tuvo verrugas genitales. El 42.85% ($n = 3$) tuvo alguna enfermedad de transmisión sexual. El 14.28% ($n = 1$) tenía alteraciones en el papanicolaou. Tabla 4.

Tabla 4.- Resultados de PCR y pacientes con ETS.

		VPH			
		Si		No	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Sexo	Masculino	5	71.42%	25	69.4%
	Femenino	2	28.57%	11	30.6%
Cáncer	Si	1	14.28%	3	8.3%
	No	6	85.7%	33	91.7%
Verrugas	Si	3	42.85%	5	13.9%
	No	4	57.14%	31	86.1%
ETS	Si	3	42.85%	3	8.3%
	No	4	57.14%	33	91.7%
Papanicolaou	Si	1	14.28%	3	8.3%
	No	6	85.7%	33	91.7%

Se encontró una correlación entre un resultado positivo para VPH en pterigión y antecedente de enfermedad de transmisión sexual ($p = 0.018$) no así para el antecedente de verrugas genitales ($p = 0.079$). Tabla 5.

Tabla 5.- Correlación entre enfermedades de transmisión sexual y VPH en pterigión.

VPH	
Verrugas genitales	$p = 0.079$
ETS	$p = 0.018$

4. Discusión

Diversos estudios demuestran la supuesta asociación entre la génesis del pterigión con la presencia de diferentes genotipos del VPH con una gran variabilidad entre ellos.

La participación del VPH en la génesis del pterigión es controvertido algunos autores han reportado tasas que van del 50 hasta el 100% de casos positivos para el VPH mientras que en otras series no se ha demostrado la participación de este. La gran variabilidad de estos resultados está dado por la región geográfica donde se han llevado acabo estos estudios.

Piras y colaboradores determinaron en dos poblaciones diferentes la presencia de VPH. En una población italiana con 17 pterigiones el 100% positivos. 24 muestras pterigiones de pacientes ecuatorianos solo 5 fueron positivos para VPH. En ninguna de las dos poblaciones se realizó genotipo.⁸

Por su parte Sjo y colaboradores en una población de 90 pacientes, 4 fueron positivos y se encontró en todas las muestras genotipo 6 de VPH.²

Dushku y colaboradores no encontraron asociación entre el VPH y pterigión.¹⁰

Detorakis y colaboradores en un estudio realizado en Grecia identifico VPH en 15 de 50 casos y el genotipo asociado fue el 18.⁶

Nuestra investigación con una muestra de 43 pterigiones plantea la posibilidad que el VPH sea un factor que esté involucrado en la génesis del pterigión. Se identificaron 7 muestras con resultados positivos para VPH con diferentes genotipos 6, 16 y 18 utilizando PCR. No se encontró una relación directa entre pacientes con pterigión primario, recidivante, localización (nasal o temporal), grado clínico de estadificación y un resultado positivo de VPH. Sin embargo, se encontró una asociación en los pacientes con antecedente de enfermedad de transmisión sexual y tener una prueba positiva de PCR para VPH en el pterigión y no se encontró relación en aquellos pacientes con antecedente de verrugas genitales aunque estos datos son poco precisos y el número de muestras positivas es pequeña.

Las limitantes de nuestro estudio se trata de un diseño descriptivo y observacional.

Otra de las limitantes es el costo de cada una de las pruebas de PCR ya que cada una de estas determina un genotipo específico del VPH lo que genera un costo muy alto en la determinación, por lo que el tamaño de la muestra para nuestro estudio fue pequeña.

5. Conclusiones

En conclusión, nuestros hallazgos de ADN y los diferentes genotipos de VPH en los pacientes posoperados de pterigión no apoya la hipótesis que el virus sea el principal factor implicado en la génesis del pterigión primario y recidivante. Sin embargo es probable que actúa de manera sinérgica con otros agentes causantes que representa una enfermedad de causa multifactorial. La variabilidad geográfica juega un papel importante en la proporción de pacientes con resultado positivo para VPH. Observamos que no hubo asociación estadísticamente significativa entre las características clínicas oftalmológicas y una prueba de PCR positiva. Sin embargo, si hubo una correlación significativa entre el antecedente de ETS y un resultado positivo para VPH en la biopsia de pterigión, aunque esta asociación es poco concluyente. Se necesita realizar un estudio con mayor número de muestras, incluyendo pacientes de diferentes lugares geográficos y establecer con mayor precisión esta asociación.

6. Referencias

- Ochoa JC. Génesis del pterigión. Una aproximación desde la biología molecular. Rev. Méx. Oftalmología; Noviembre-Diciembre 2006; 80(6):318-324
- Sjo NC, Buchwald C, Prause JU, Norrild B, Vinding T, Heegaard S et al. Human papillomavirus and pterygium. Is the virus a risk factor? Br J Ophthalmol 2007;91:1016-1018
- Tsai Y, Chang C, Chiang C, Yeh K, Chen P, Chang C et al. HPV infection and p53 inactivation in pterygium, Molecular Vision 2009; 15:1092-1097
- Reid T W, Dushku N et al. Does human papillomavirus cause pterygium?. Br J Ophthalmol 2003;87:806-808
- Normas de diagnóstico y tratamiento médico. Oftalmología. Norma No. 20 Pterigion (CIE 10 H11.O) pagina 34.
- Detorakis E, Spandidos D et al. Pathogenetic mechanisms and treatment options for ophthalmic pterygium: Trends and perspectives (Review) INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE 23: 439-447, 2009
- Bradley J C, Yang W, Bradley R H et al. The science of pterygia Br. J. Ophthalmol 2010 94: 815-820
- Piras F, Moore P S, Ugalde J, Perra M T, Scarpa A, Sirigu P et al. Detection of human papillomavirus DNA in pterygia from different geographical regions. Br J Ophthalmol 2003;87:864-866
- Tornesello ML, Duraturo ML, Waddell KM, Biryahwaho B, Downing R, Balinandi S et al. Evaluating the role of human papillomaviruses in conjunctival neoplasia British Journal of Cancer (2006) 94, 446 - 449
- Dushku N, Hatcher S, Albert D, Reid T, et al. p53 expression and relation human papillomavirus infection in pingueculae, pterygia, and limbal tumors. Arch Ophthalmology, vol 117, December 1999
- Liang Q, Xu L, Jin X, You Q, Yang X and Cui T, Epidemiology of pterygium in aged rural population of Beijing, China Chinese Medical Journal 2010;123(13):1699-1701
- Gallagher M J, Giannoudis A, Herrington C S, Hiscott P et al. Human papillomavirus in pterygium, Br J Ophthalmol 2001;85:782-784
- Lack of human papillomavirus in pterygium of Chinese patients from Taiwan. Br J Ophthalmol 2003;87:1043-1055 1043
- Peralta R, Valdivia A, Estañol P, Villegas V, Pimienta C, Treviño E y col. Low frequency of human papillomavirus infection in conjunctival squamous cell carcinoma of Mexican patients Infectious Agents and Cancer 2011, 6:24
- Haidar LA, Alexandre LL y col. Transplante autólogo de conjuntiva em pterígio primário. Arq. Bras. Oftalmol. 2005; 68.
- Palazzi MA, Erwenne CM, Villa LL et al: Detection of human papillomavirus in epithelial lesions of the conjunctiva. Sao Paulo Med J 2000, 118: 125-130.

17. Diagnóstico y tratamiento del pterigion primario y recurrente. Guía de práctica clínica. consejo de salubridad general
18. Ibáñez MA, Ramos K Cirugía de pterigión: membrana amniótica vs autoinjerto de conjuntiva. Rev Mex Oftalmol; Enero-Febrero 2006; 80(1): 9-11
19. Rodríguez IP, Barrera HA y col. La Reacción Cadena Polimerasa a dos décadas de su invención; ciencia UANL; Julio-septiembre 2004; volumen VII; numero 003.