

## Trabajos Originales

# Utilidad de la detección de virus papiloma de alto riesgo en pacientes con citología atípica y de neoplasia intraepitelial de bajo grado de cuello uterino

Roberto Yazigi I.<sup>1</sup>, Alberto Selman A.<sup>1</sup>, Oscar Puga S.<sup>1</sup>, Luis Contreras M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Oncología Ginecológica, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Clínica Las Condes. <sup>2</sup>Departamento de Anatomía Patológica, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

## RESUMEN

**Antecedentes:** La citología cervical atípica y de bajo grado son hallazgos frecuentes pero no siempre relevantes. **Objetivo:** Estudio prospectivo que analiza la utilidad de la determinación del virus papiloma humano (VPH) de alto riesgo, en detectar patología intraepitelial de alto grado. **Método:** 94 pacientes con citología atípica y 116 pacientes con citología de NIE 1 fueron evaluadas con la prueba de VPH de alto riesgo. **Resultados:** En pacientes con citología atípica, la prueba positiva de VPH identificó a 23% con patología de alto grado versus solo en 4% en aquellas con prueba negativa ( $p=0,0124$ ). En pacientes con citología de NIE 1, la prueba positiva de VPH identificó a 13% con patología de alto grado versus en 5,5% en aquellas con prueba negativa ( $p=0,6923$ ). **Conclusiones:** La determinación de presencia viral de alto riesgo es un examen útil en pacientes con citología atípica pero no contribuye en pacientes con citología de NIE 1.

**PALABRAS CLAVES:** *Test VPH, citología atípica, neoplasia intraepitelial*

## SUMMARY

**Background:** Atypical and low grade cervical cytology are frequent findings, however, not always relevant. **Aims:** Prospective study, that analyzes the usefulness of determining high risk human papilloma virus test (HPV), in detecting high grade intra epithelial neoplasia in these patients. **Method:** 94 patients with atypical cytology and 116 patients with CIN 1 cytology were evaluated with the high risk HPV test. **Results:** In patients with atypical cytology, a positive HPV test identified 23% with high grade CIN versus only in 4% when the test was negative ( $p=0.0124$ ). In patients with CIN 1 cytology, a positive test identified 13% with high grade CIN versus 5.5% in those with a negative test ( $p=0.6923$ ). **Conclusion:** High risk HPV determination is a useful test in patients with atypical cytology, however non contributory in patients with low grade CIN cytology.

**KEY WORDS:** *HPV test, atypical cytology, intra epithelial neoplasia*

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino es precedido por lesiones precursoras: neoplasia intraepitelial (NIE), de bajo grado (NIE 1) y de alto grado (NIE 2 y 3). Las primeras tienen escaso potencial de transfor-

mación maligna, regresando con frecuencia espontáneamente. Por otro lado, las de alto grado pueden progresar a cáncer en un lapso variable de tiempo. La relación existente entre la infección por el virus del papiloma humano (VPH) y estas lesiones ha sido reconocida desde hace muchos años (1).

La prevención de este cáncer ha sido tradicionalmente a través de la detección de las lesiones preneoplásicas (NIE) mediante el examen de Papanicolaou, sin embargo, la implementación del test de VPH ha generado nuevas estrategias para su prevención, que van desde la pesquisa dual, combinando la citología convencional con la determinación viral, hasta recientemente, la sugerencia de reemplazarlo totalmente por el test viral (2,3). Un metaanálisis ha sugerido que como pesquisa inicial, la determinación viral tiene mayor sensibilidad que la citología, pero una menor especificidad para determinar la presencia de estas lesiones cervicales (4), generando en consecuencia un sinnúmero de evaluaciones innecesarias.

El objetivo de este estudio fue analizar cómo contribuye en nuestra práctica clínica la determinación de la presencia de VPH, en el manejo de pacientes que se presentaron con los dos tipos de alteraciones citológicas más frecuentes: citología atípica y citología de NIE de bajo grado.

## PACIENTES Y MÉTODO

Estudio prospectivo en pacientes que fueron derivadas para colposcopia a la Unidad de Oncología Ginecológica de Clínica Las Condes (CLC). Se incluyeron aquellas que tenían dos citologías atípicas consecutivas (dentro de un plazo de 60 días) o bien tenían una citología de NIE 1. El colposcopista obtuvo una muestra cervical de citología en fase líquida para determinación viral. Tanto el estudio citológico, virológico, colposcópico y patológico fueron realizados en CLC.

El método de determinación viral usado fue el de Amplicor (Roche) (5), que utiliza la amplificación de Polimerasa en Cadena (PCR) de la región L1 del genoma de VPH y la hibridación de ácidos nucleicos para la detección de los genotipos de alto riesgo. Este examen detecta la presencia de uno o más de los siguientes genotipos de alto riesgo: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68. Es necesario recordar que la negatividad del test de VPH, no descarta la presencia de VPH de bajo grado.

En el período comprendido entre marzo de 2008 y junio de 2010 ingresaron 210 pacientes. De ellas, 94 tuvieron citología atípica y 116 citología de NIE 1. La mediana de seguimiento fue de 40 meses.

El diagnóstico final se determinó por biopsia o por seguimiento citológico en aquellos casos en que se desestimó efectuarla. Esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la Institución. El análisis estadístico utilizado fue la prueba de Fisher.

## RESULTADOS

El análisis de la presencia viral en la población en estudio se presenta en la Tabla I. Este resultado

ya sugiere que la citología atípica y la citología NIE son dos situaciones disímiles, no debiendo por ende, analizarse conjuntamente, ya que en nuestro estudio, el VPH está presente solo en el 28% de las citologías atípicas versus en el 84% de las citologías NIE 1.

**Tabla I**  
**PRESENCIA DE VPH DE ALTO RIESGO**

Citología	n	VPH (+)	VPH (-)
Atípico	94	26 (28%)	68 (72%)
NIE 1	116	98 (84%)	18 (16%)

*Citología atípica:* El resultado final de las 94 pacientes que se presentaron con citología atípica reveló la presencia de NIE de bajo grado en 30 (32%) y de alto grado en 9 (10%), para un total de 39/94 (41%). Al diferenciarlas en base a la presencia viral, vemos que cuando el test de VPH es positivo hay un 23% de pacientes con lesión de alto grado comparado a un 4% cuando el test viral es negativo (Tabla II), diferencia significativa ( $p=0,0124$ ), sugiriendo la utilidad del test de VPH en pacientes con citología atípica.

**Tabla II**  
**CITOLOGÍA ATÍPICA: VPH VERSUS PATOLOGÍA**

VPH	n	NIE bajo grado	NIE alto grado
Positivo	26	12/26 (46%)	6/26 (23%)
Negativo	68	18/68 (26%)	3/68 (4%)
Total	94	30/94 (32%)	9/94 (10%)

*Tratamiento en citología atípica:* De las 94 pacientes, 70 (74%) se dejaron en observación, 50 de las cuales (74%) se normalizaron espontáneamente, y 24 (26%) requirieron tratamiento: extirpación de pólipo endocervical en 4, criocauterización en 7, vaporización con láser en 1, cono con asa en 11 y cono frío en 1.

*Citología de Bajo Grado (NIE 1):* El resultado final de las 116 pacientes que se presentaron con citología de bajo grado (NIE 1), confirmó la presencia de NIE de bajo grado en 63 (54%) y de alto grado en 14 (12%), para un total de 77/116 (66%). Al diferenciarlas en base a la presencia viral, vemos que cuando el test de VPH es positivo hay un 13% de pacientes con lesión de alto grado comparado a un 5,5% cuando el test viral fue negativo (Tabla III), diferencia no significativa ( $p=0,693$ ), sugiriendo la escasa utilidad del test de VPH en pacientes con citología de bajo grado.

**Tabla III**  
**CITOLOGÍA NIE 1: VPH VERSUS PATOLOGÍA**

VPH	n	NIE bajo grado	NIE alto grado
Positivo	98	53/98 (54%)	13/98 (13%)
Negativo	18	10/18 (56%)	1/18 (5,5%)
Total	116	63/116 (54%)	14/116 (12%)

*Tratamiento en citología de bajo grado (NIE 1):* De las 116 pacientes, 79 (68%) se dejaron en observación y 37 requirieron tratamiento. De las 79 dejadas en observación se perdieron 9 de seguimiento; de las 70 con seguimiento, 67 (96%) se normalizaron espontáneamente. Las otras 37 fueron tratadas de la siguiente manera: extirpación de pólipo endocervical en 1, cauterización con ácido tricloro acético en 1, criocauterización en 21, cono con asa en 13 y cono frío en 1. El tiempo de regresión espontánea fue menor a 12 meses en 53%, de 12 a 24 meses en 37% y mayor a 24 meses en 10%.

## DISCUSIÓN

Este estudio prospectivo tiene como objetivo responder una pregunta simple: ¿cuál es la utilidad de determinar la presencia de VPH de alto riesgo en pacientes con citología cervical atípica y en pacientes con citología cervical de NIE 1?

La rutina habitual en nuestra práctica consiste en que pacientes con dos citologías atípicas consecutivas o con NIE 1 son derivadas a colposcopia, de manera que el determinar la presencia viral podría obviarse dicha derivación si el test fuera negativo, ya que serían catalogadas como de bajo riesgo.

Sabemos que la citología atípica obedece a diversas causas: metaplasia inmadura, cervicitis crónica, atrofia genital, vaginitis, etc. Por lo que no sorprende que en solo el 28% de ellas el VPH esté involucrado, a diferencia de aquellas con NIE en que casi todas guardan relación con VPH, en nuestro estudio, el 84% con VPH de alto riesgo, seguramente las restantes tenían VPH de bajo riesgo, que no fue genotipificado por el test de Amplicor.

El hecho de que la mayoría de aquellas con NIE 1 tuvieran virus de alto riesgo, sugiere que su regresión a la normalidad no se debe a que estas pacientes estén colonizadas por VPH de bajo riesgo (a diferencia de NIE de alto grado), sino de algunos otros factores que inciden en su persistencia y que aún desconocemos. Los resultados presentados indican que la determinación viral no cumple ningún propósito en pacientes que se presentan con citología de NIE, ya que casi todas terminarán efectuándose colposcopia, además de haber incurrido en el gasto adicional de haberse hecho el test virológico.

Distinto es el caso en aquellas con citología atípica, en las cuales un 72% (aquellas con VPH negativo) habrían podido evitar la evaluación colposcópica y podrían haber sido seguidas con citología periódica, demostrando así, en este grupo de pacientes la utilidad de la prueba, tal como se ha comunicado en publicaciones internacionales anteriores (2).

De manera que podemos concluir, que desde el punto de vista estrictamente médico, la determinación viral es útil en pacientes con citología atípica y de escasa utilidad en pacientes con citología de NIE 1. Hay sin embargo otros tres factores adicionales a tomar en cuenta para la decisión de efectuar o no la prueba de VPH:

El primer factor es el costo del examen, imposible de analizar en este estudio, ya que su valor y cobertura puede variar significativamente según el ámbito (privado o público) en el que se realice. Sin embargo es menester tomarlo en consideración por el médico que conozca este factor en su práctica. Esto es importante sobre todo en las pacientes que tienen alta posibilidad de terminar costeadando el test viral y adicionalmente la colposcopia.

El segundo factor a considerar es del ámbito ético: por un lado está la paciente que quiere hacerse el examen, esto corresponde a la autonomía, en la cual ella tiene el derecho a solicitarlo y los médicos el deber de indicarlo. Por otro lado está la no-maleficencia, en este caso entendida como: solicitar un examen que no es indispensable para su manejo clínico y que sin embargo le produzca ansiedad y daño psicológico. Este último punto se entrelaza con el próximo factor.

El tercer factor tiene que ver con las consecuencias psico-sociales de evidenciar la positividad del test viral. En nuestra práctica es frecuente que las pacientes hagan preguntas que relacionan la citología con la esfera sexual, con todas las repercusiones relacionales que esto pueda traer. Pues bien, la inmensa mayoría de las pacientes preguntarán lo básico, y aceptarán quedarse con la duda en los puntos relacionados a la fidelidad. Pero ya al presentar el test viral positivo (no solicitado por ella), no habrá lugar a duda y las consecuencias son pre-visibles.

No es siempre fácil poner todos estos factores en contexto, ya que no siguen una lógica lineal sino que provienen de diferentes vertientes: médica, económica, ética y psicosocial. Pero ahí es donde el médico que conoce a su paciente debe tomar la mejor decisión desde el punto de vista de su salud física y psicológica.

## CONCLUSIÓN

Nuestra investigación sugiere que determinar la presencia del virus de papiloma humano de alto riesgo es útil en pacientes con citologías atípicas

consecutivas, pero no contribuye mayormente al manejo terapéutico en pacientes con citología de bajo grado (NIE 1), y en estas últimas podría obviarse.

## REFERENCIAS

1. zur Hausen H. Papillomaviruses in anogenital cancer as a model to understand the role of viruses in human cancers. *Cancer Res* 1989;49:4677-81.
2. Massad S, Einstein M, Huh W, Katki H. 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol* 2013;121:829-45.
3. Ferreccio C, Barriga MI, Lagos M, Ibáñez C, Poggi H, González F, et al. Screening trial of human papillomavirus for early detection in cervical cancer in Santiago, Chile. *Int J Cancer* 2013;132:916-23.
4. Franco EL. Primary screening of cervical cancer with human papillomavirus test. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:89-96.
5. Brummer O, Hollwitz B, Bohmer G, Kunhle H, Petry K. Human papillomavirus-type persistence patterns predict the clinical outcome of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2006;102:517-22.