

Los serotipos de alto riesgo del papilomavirus humano son necesarios aunque no suficientes para el desarrollo de displasia de alto grado

Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study.

Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, et al. Lancet 1999; 354: 20-25.

Objetivo

Determinar la relación entre la infección por virus del papiloma humano de alto riesgo (HPV-AR) y el desarrollo de cáncer de cuello uterino.

Diseño

Estudio de cohorte.

Lugar

Consultorio de colposcopia del Free University Hospital de Amsterdam entre junio de 1990 y diciembre de 1992, seguidas por un tiempo mediano de 33 meses.

Pacientes

Se incluyeron 353 mujeres derivadas al consultorio de colposcopia por PAP anormal. Fueron criterios de inclusión: discariosis leve, moderada o severa en el PAP, edad entre 18 y 55 años, ausencia de antecedentes de patología cervical, de exposición prenatal al dietilestilbestrol o coexistencia de cáncer extracervical, y suficiente dominio del idioma holandés o inglés.

Evaluación de factores de riesgo

Las variables en estudio fue el testeo de la existencia de infección por HPV-AR mediante PCR (reacción en cadena de la polimerasa) identificando los 14 tipos virales de alto riesgo.

Medición de resultados principales

El seguimiento, cada 3-4 meses, se realizaba mediante PAP, colposcopia +/- biopsia. Se consideró como resultado de interés la progresión clínica definida como desarrollo de CIN3 (neoplasia intraepitelial cervical de alto grado o discariosis severa) cubriendo tres o más cuadrantes de la colposcopia, o PAP sospechoso de cáncer cervical.

Fuente de financiamiento: Dutch Prevention Fund

Resultados principales

Se enrolaron 353 mujeres las que presentaban: 56 (16%) discariosis severa y 297 (84%) discariosis leve/moderada. Del total, 233 (66%) eran HPV-AR positivas, 13 presentaban HPV de otros tipos, y 31 tenían múltiples tipos. De las 120 negativas al inicio, 39 adquirieron HPV-AR durante el seguimiento.

En 33 mujeres se vió progresión clínica (30 colposcopías sospechosas de CIN3 y 3 PAP sospechosos de cáncer microinvasor), todas con infección persistente. No se registró progresión en las HPV-AR negativas. En 103 mujeres en las que se llegó al diagnóstico histológico de CIN3, 100 eran positivas para HPV-AR al inicio. De los 3 CIN3 negativos al inicio 2 contrajeron infección que se hizo persistente y una se perdió del seguimiento luego de los 2 controles iniciales negativos.

La Tabla siguiente muestra los OR para el desarrollo de CIN3 y la validación de la repetición a los 6 meses del PAP o de la determinación de HPV-AR por PCR en pacientes con discariosis leve o moderada en el PAP inicial.

	Odds ratio para el desarrollo de CIN3 (IC95%)	Sensibilidad	Especificidad	Cociente de Probabilidad Positivo*	Cociente de Probabilidad Negativo*
PAP	3.6 (2 - 6.5)	0.70	0.61	1.8	0.49
HPV-AR	61.0 (15 - 250)	0.97	0.65	2.8	0.05

Datos calculados por EVIDENCIA

Conclusiones

La infección persistente por HPV-AR es necesaria para el desarrollo y mantenimiento de CIN3.

Las mujeres con discariosis severa en el PAP deben ser referidas al especialista, mientras que las con discariosis leve/moderada deberían serlo de contar con HPV-AR positivo persistente.

COMENTARIO

El Carcinoma de Cuello Uterino (CCU), claramente vinculado causalmente a la infección por Papilomavirus Humano de los tipos de Alto Riesgo es el segundo cáncer en la mujer en todo el mundo. Los programas de tamizaje o rastreo han demostrado ser efectivos en reducir su incidencia, pero quedan aún por definir varios puntos como ser, entre otros, el intervalo entre controles y la conducta ante una citología anormal.

El grupo de Walboomers y Meijer ha trabajado desde hace ya largo tiempo sobre el potencial valor que la determinación de la presencia de HPV-AR puede tener en los protocolos de tamizaje del cáncer cervical. Este grupo reúne dos condiciones particulares: en primer lugar comenzó con los estudios en 1990, lo que hoy le permite contar con un importante seguimiento de su población, y en segundo lugar, su laboratorio es considerado una de las referencias en los que a PCR para HPV se refiere.

Las conclusiones del trabajo se ajustan al diseño y los resultados, y son coincidentes con otras publicaciones aparecidas recientemente. Tal vez lo más interesante de sus conclusiones tenga que ver con su propuesta de manejo vinculada a las observaciones presen-

tadas, en las cuales proponen: ante un PAP con discariosis severa (CIN3 para nuestro medio) derivación al especialista; ante un PAP con discariosis leve/moderada (CIN1 y 2 para nuestro medio) determinar HPV-AR y repetir a los 6 meses, en los casos en que ambas determinaciones fueran negativas o se negativice la segunda la paciente pasa a seguimiento habitual, mientras que la que es negativa en el primer test y positiva en el segundo deberá reevaluarse a los 6 meses para actuar en consecuencia.

De todas maneras no debe perderse de vista que las realidades de costos en nuestro medio son diferentes (las determinaciones de HPV-AR por PCR son caras y la colposcopia es muy barata), así como que la confiabilidad de las determinaciones de PCR para HPV debería ser sometida a un adecuado control de calidad que nos permita depositar la confianza en sus resultados.

A la luz de las evidencias actuales, que dejan pocas o ninguna duda sobre el rol causal, necesario aunque no suficiente, del HPV-AR en la génesis del CCU, parece claro que las mujeres efectivamente HPV-AR negativas pueden ser consideradas de bajo riesgo y ser controladas en forma similar a la población general.

Dr. Gustavo Amestoy

Unidad de Patología Cervical, Dpto. de Ginecología y Obstetricia. CEMIC.