

Citología de cérvix y determinación de virus papiloma humano en la práctica preventiva ginecológica asistencial privada: resultados 2016-2018

Cervical cytology and determination of human papillomavirus in private gynecological preventive practice: results 2016-2018

Ana Forteza¹, Mariana Oliveras¹, Javier Cortés¹

Laboratorio de Citología Dr. Cortés - Palma

Correspondencia

Javier Cortés

Alfonso el Magnánimo, 29; 07004 - Palma, Islas Baleares

E-mail: cortés@oceas.es

Recibido: 13 - II - 2019

Aceptado: 23 - IV - 2019

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.34.02.28

Resumen

Se presentan los resultados citológicos anómalos y de determinación de virus papiloma humano en una población atendida en la práctica ginecológica privada entre los años 2016 y 2018. La distribución de los diferentes resultados citológicos se ajusta cuantitativamente a lo esperado, aunque está por debajo cualitativamente, muy probablemente por las características de la población revisada. El número de positivos a presencia de virus papiloma humano se sitúa por encima de la media española, coincidiendo con la tasa alta de cáncer de cérvix que se registra en Islas Baleares. Estos datos son los primeros que se publican en nuestra Comunidad.

Palabras clave: Cérvix, papiloma, prevención.

Abstract

We present the abnormal cytological results and the determination of human papillomavirus in a population attended in the private gynecological practice between 2016 and 2018. The distribution of the different cytological results is quantitatively adjusted to what was expected, although it is below qualitatively, very probably because of the characteristics of the population reviewed. The number of positives in the presence of human papilloma virus is above the Spanish average, coinciding with the high rate of cervical cancer registered in the Balearic Islands. These data are the first that are published in our Community.

Keywords: Cervix, papilloma, prevention.

Introducción

El año 1974 el grupo de Friburgo liderado por Harald zur Hausen –que recibió por este trabajo en 2008 el Premio Nobel de Medicina– describió el virus papiloma humano (VPH) aislandolo de verrugas cutáneas¹. Veinticinco años más tarde –los progresos serios en Medicina requieren tiempo– un grupo multidisciplinar y multinacional publicó un trabajo² en el que concluía que el VPH era causa necesaria de desarrollo de cáncer de cérvix (CC) en cualquier lugar del mundo: no debe esperarse, se decía en el texto, que una mujer VPH negativa desarrolle CC.

Si el VPH es la causa necesaria para el desarrollo del CC, determinar su presencia en el tracto genital femenino inferior será lógicamente la mejor manera de evitar el desarrollo del CC. Su determinación como estrategia de prevención secundaria del CC fue ensayada en numerosos trabajos, pero fue el publicado por Ronco en 2014³, sumando la experiencia controlada con calidad máxima en los programas de cuatro países europeos, Italia, Reino Unido, Holanda y Suecia, el que aportó la

evidencia clave: El cribado con prueba de VPH produce una protección 60-70% mayor frente a CC comparado con el realizado con citología, se concluía. A reseñar que en una reciente revisión de la Cochrane Library se han confirmado absolutamente estas conclusiones⁴.

A partir de ahí se fueron corrigiendo las recomendaciones que las Agencias Sanitarias y las Sociedades Científicas nacionales e internacionales tenían promulgadas. Participando de esta dinámica, el mismo año 2014, un grupo multidisciplinar español promovido por la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia, publicó la “Guía de Cribado del Cáncer de Cuello de Útero en España”⁵ que contó con el auspicio de ocho Sociedades Científicas Españolas. En ella se postulaba con firmeza el uso de la determinación de VPH como test inicial de cribado del CC, aceptándose la citología como recurso preferente a utilizar hasta que la determinación de VPH estuviera disponible. Dos aspectos metodológicos eran resaltados y comunicados para seguimiento obligado:

edad de inicio del control e intervalos entre controles. Para formular estas recomendaciones se contaba con soporte de evidencia alta.

Edad de inicio: En el estudio CLEOPATRE⁶ se fotografió la realidad de la prevalencia del VPH en España, cifrándose en alrededor del 30% en mujeres de menos de 30 años y en un 14% aproximado por encima de esta edad. Se concluía que determinar VPH en mujeres en los tres primeros decenios de vida no representaba identificar riesgo, porque la inmensa mayoría de estas presencias virales eran pasajeras, aclaradas por la inmunidad natural. Interesaba identificar a la mujer que no ha eliminado el virus y que ya en la treintena de edad seguía siendo portadora: esta es la mujer a detectar, porque sufre un alto riesgo de presentar CC en el futuro.

En segundo y no menos importante lugar, se recomendaban intervalos de cinco años entre determinaciones negativas, dado el alto valor predictivo para desarrollar lesión intraepitelial de cérvix de alto grado que tiene una determinación negativa de VPH⁷.

Por último, se establecía una recomendación altamente consensuada a nivel internacional a partir de los principios asentados por el grupo holandés⁸: debe usarse una técnica validada para la determinación de VPH. Los resultados van a condicionar actitudes clínicas por lo que deben ser fiables. En el momento de redactar este trabajo, cinco plataformas de determinación de VPH están validadas por la Food and Drug Administration estadounidense⁹, y una está llamando a la puerta¹⁰, pero únicamente el Cobas[®] 4800 HPV Test, de Roche Molecular Systems Inc. está validada específicamente para el cribado del CC¹¹.

Un artículo recientemente publicado bajo el auspicio de la Sección de Asistencia Privada de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia¹² reproducía estas recomendaciones de forma específica para la práctica preventiva asistencial privada.

Material y método

Entre el 1 de Enero de 2016 y el 31 de Diciembre de 2018 se recibieron y procesaron para lectura 60.792 citologías en el Laboratorio Dr. Cortés de Palma. De ellas, 53.079 muestras se habían tomado en mujeres de 30 años o más, un 88.3%.

Las citologías fueron informadas según la escala de resultados publicada en la última actualización del consenso Bethesda¹³:

- Negativo para lesión intraepitelial.
- Atipia escamosa de significado incierto (ASC-US)
- Atipia escamosa, no se descarta lesión intraepitelial (ASC-H)

- Atipia incierta en células glandulares (AGC)
- Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIE-BG)
- Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIE-AG)

Todas las citologías fueron leídas por alguno de los firmantes de este trabajo. En caso de positividad en algún grado se realizó –salvo en algún caso aislado– doble lectura.

Durante el mismo período se realizaron 2.204 determinaciones de VPH, 2.183 en mujeres de 30 años o más. Fueron informadas en los casos de positividad según alguno de los siguientes resultados, que son los aportados por la plataforma Cobas[®] 4800 HPV Test utilizada:

- Positivo para VPH 16
- Positivo para VPH 18
- Positivo para otros tipos de alto riesgo (AR)

Resultados

De las citologías informadas, 60.792:

ASC-US	198	0.3%	} 0.78%
ASC-H	46	0.07%	
AGC	15	0.02%	
LIE.BG	199	0.3%	
LIE.AG	57	0.09%	

De las determinaciones de VPH practicadas, 2.204:

Positivo 16	112	5.0%	} 20%
Positivo 18	18	0.8%	
Positivo otros AR	315	14.2%	

Discusión

Estos resultados son los primeros que se publican en el ámbito de la Sanidad Privada en Islas Baleares y reflejan la situación actual en el terreno que estamos presentando.

El número de muestras es suficientemente amplio como para poder establecer de forma significativa algunas consideraciones y extraer en consecuencia algunas conclusiones.

Una de cada diez citologías se ha tomado en mujeres menores de 30 años. La recomendación publicada por Cortés y colaboradores¹² confiere a la citología el protagonismo como técnica de despistaje en este grupo de edad. Es probable que en Islas Baleares, a la luz de este dato, pueda concluirse algo ya anotado en el estudio AFRODITA¹⁴, que las revisiones de salud no son frecuentes a estas edades y empiezan a incrementarse en su práctica a partir de los 35 años. Sabemos la muy baja incidencia en nuestro medio de las lesiones precancerosas de alto grado, objetivo preventivo prioritario en este

grupo etario precoz¹⁵, por lo que incentivar a edades muy tempranas las revisiones ginecológicas de control oncológico no parece que tenga mucho sentido en el campo de la Sanidad Pública, y mucho más cuando estamos asistiendo a la muy eficaz y segura vacunación frente al VPH¹⁶ con altas coberturas de chicas preadolescentes¹⁷. Otro caso es el trabajo en Sanidad Privada, donde no se busca la eficiencia (coste/beneficio), objetivo en el trabajo público, sino la eficacia, garantizar que la persona que consulta no presenta lesión¹⁸. Así se recoge y recomienda en ^{5, 12}.

Solamente hay una referencia en la literatura que informe en España con un número alto de casos de las tasas de resultados citológicos anómalos, la publicada en 2005 por Vilaplana y colaboradores¹⁹. En ella, sobre 409.443 citologías recogidas en 14 laboratorios españoles acreditados –el de los autores entre ellos–, se informa de una tasa de resultados de atipias inciertas (ASC-US + ASC-H + AGC) de 2.08, de un 1.20 para LIE-BG y de 0.28 para LIE-AG. La tasa de resultados de atipias inciertas no debe superar al 4%, es un criterio de control de calidad establecido¹³. La proporción LIE-BG / LIE-AG debe situarse en el 3 a 1, dada la historia natural del proceso pre-neoplásico, actualizada en comunicación muy reciente²⁰, que documenta unas tasas aproximadas de progresión de LIE-BG a LIE-AG del 20%, de persistencia de la LIE-BG del 30% y de regresión a normalidad del 50%, siempre dependiendo de la edad de la mujer –a más joven, más regresión– y del tipo de VPH lesional, mayor progresión en tipos 16 y 18. Nuestros resultados se ajustan a estos requerimientos, aunque están en números totales por debajo. La explicación plausible es que estas muestras citológicas corresponden con toda probabilidad a mujeres muy controladas por la asistencia privada, formando un grupo poblacional en el que las lesiones prevalentes están ya eliminadas y se detectan ya únicamente los casos incidentes.

Llama la atención que mientras se han leído 53.079 citologías en mujeres mayores de 30 años se han informado en este segmento de edad 2.183 determinaciones de VPH. En mujeres por encima de los 30 años la recomendación firme como test prioritario de cribado o de diagnóstico precoz asistencial^{5, 12} es el uso de la determinación del VPH por técnica validada. Claramente esta práctica no está introducida en nuestro medio con la necesaria intensidad en la práctica ginecológica asistencial preventiva privada. Se ha aducido el coste, aunque nuestro Laboratorio cuenta con acuerdos para la realización de la técnica con las principales asegu-

ras médicas. Otra razón invocada es que “la revisión anual” es un motivo de consulta muy frecuente para las consultas ginecológicas privadas y, si nos atenemos a la evidencia, ante un test VPH negativo el siguiente control debe hacerse a los 5 años, lo que penalizaría la frecuentación de las consultas. El error está –tal como se precisa en ¹²– en que no debe asociarse control o revisión de salud con control del CC: la revisión de salud debe atender a todos los perfiles con posibilidad preventiva o de control, que difieren según los diferentes tramos de edad de la mujer, desde la anticoncepción o el consejo reproductivo, hasta el control de la menopausia o la prevención secundaria del cáncer de mama. Cada una de estas actividades médicas tiene su propia agenda y su propia cadencia y no deben asociarse indefectiblemente a la prevención secundaria del CC.

Hemos diagnosticado un 20% de presencias de VPH, cifra que se sitúa por encima de la media española encontrada en el estudio CLEOPATRE⁶ antes citado. Este hallazgo es concordante con el hecho establecido de que la incidencia de CC es la más alta de España en Islas Baleares, al nivel del que se encuentra en Islas Canarias²¹. Más VPH, más CC. El hecho de que el tipo 16, el de mayor riesgo de persistencia o progresión a LIE-AG y CC sea el más frecuente coincide con lo esperado y publicado en la literatura²².

La conclusión primera es que tenemos que implementar el uso primario de la determinación de VPH en nuestras estrategias preventivas secundarias del CC. El uso de la citología es correcto pero su progresiva sustitución por la determinación de VPH debe ser estimulada. El consenso académico y científico al respecto es muy claro. La segunda conclusión puede ser que Islas Baleares es una comunidad con alta prevalencia del VPH, incluida la del tipo 16, hallazgo que concuerda con el dato conocido de la alta prevalencia en la comunidad del CC¹⁵.

Por otro lado, y como conclusión asociada a este trabajo, puede subrayarse que es necesaria la captación activa de las mujeres que no se someten a revisiones preventivas, un 30% aproximado¹⁴. Es un trabajo proactivo de la mayor importancia, dado que el 80% de los CC se diagnostican en mujeres sin historia de cribado previo²³. Además, recordar que asociando vacunación frente a VPH con prevención secundaria rediseñada²⁴, ambas estrategias con necesariamente altas coberturas, podríamos cumplir con el objetivo marcado por la Organización Mundial de la Salud en mayo 2018²⁵: erradicar para la próxima generación el CC.

Agradecimiento especial a Isabel López por su trabajo de secretaría y registro que ha hecho posible este trabajo.

Bibliografía

- zur Hausen H, Meinhof W, Scheiber W, Bornkamm GW.: Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors. I. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus. *Int J Cancer*. 1974; 13: 650-6.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV et al.: Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999; 189: 12-9.
- Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M et al for the International HPV screening working group: Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014; 383: 524-32.
- Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PP, Mustafa RA et al.: Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 8: CD008587.
- Tomé A, del Pino M, Cusidó M, Alameda F, Andía D, Castellsagué X et al.: Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. *Prog Obstet Ginecol*. 2014; 57 (Supl.1): 1-53
- Roura E, Iftner T, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, Muñoz N et al for the CLEOPATRE Spain Study Group: Predictors of human papillomavirus infection in women undergoing routine cervical cancer screening in Spain: the CLEOPATRE study. *BMC Infect Dis*. 2012; 12: 145.
- Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C et al for the Joint European Cohort Study: Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening. *BMJ*. 2008; 337: a1754.
- Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G et al.: Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer*. 2009; 124: 516-20.
- <http://www.fda.gov/default.htm>. Acceso 2 de Abril 2019.
- Ejegod DM, Bhatia R, Pedersen H, Laghedeng C, Boada EA, Cortés J et al.: Clinical validation of full genotyping CLART® HPV4S assay on SurePath collected screening samples according to the International Guidelines for Human Papillomavirus Test Requirements for Cervical Screening. Enviado, pendiente de publicación.
- FDA News Release. 888 - INFO - FDA. April 24, 2014.
- Cortés J, Dexeus D, López AC, Palacios S, Serrano L.: La prevención del cáncer ginecológico en la asistencia privada. *Prog Obstet Ginecol*. 2017; 60: 160-75.
- Pusztaszeri M1, Rossi ED, Auger M, Baloch Z, Bishop J, Bongiovanni M et al.: The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Proposed Modifications and Updates for the Second Edition from an International Panel. *Acta Cytol*. 2016; 60: 399-405.
- Puig-Tintoré LM, Torné A, Cortés J, Castellsagué X, de Sanjosé S, Roura E et al.: Cobertura y factores asociados al cribado del cáncer de cérvix. Resultados del estudio AFRODITA: un estudio de base poblacional en España *Journal of Lower Genital Tract Disease* 2008; 1: 5-13.
- https://www.caib.es/sites/estrategiacancer/es/registro_de_cancer_de_mallorca/ Acceso 4 de Abril 2019.
- <https://www.who.int/immunization/diseases/hpv/es/> Acceso 4 de Abril 2019.
- <https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CoberturasVacunacion/Tabla8.pdf> Acceso 4 de Abril 2019.
- Cortés J.: Estrategias de cribado del cáncer de cuello uterino. *Prog Obstet Ginecol*. 2005; 48 Supl 1: 228 - 30.
- Vilaplana E, Puig-Tintoré LM, Cortés J.: Encuesta Española sobre diagnósticos citológicos anormales. Año 2005. *Boletín de la AEPPC*. Nº 20. 2º Semestre 2006.
- Kyrgiou M.: Ponencia al XII Encuentro DIATROS. Barcelona, 4 de Abril 2019.
- <http://redecan.org/es/page.cfm?id=21&title=estadisticas> Acceso 5 de Abril 2019.
- Alemany L.: HPV Type specific contribution to cancer. *HPV World* nº27. Febrero 2019.
- Castillo M, Astudillo A, Clavero O, Velasco J, Ibáñez R, de Sanjosé S.: Evaluation of mortality after the analysis of the screening history in women diagnosed with infiltrating cervical cancer. *Aten Primaria*. 2018; 50: 151-8.
- Bosch FX, Robles C, Díaz M, Arbyn M, Baussano I, Clavel C et al.: HPV-FASTER: broadening the scope for prevention of HPV-related cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016; 13: 119-32.
- Ghebreyesus TA.: WHO Meeting. Genève. 19 de Mayo 2018.