

Detección del virus de papiloma humano en pacientes con lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino

Dra. Esmely Salazar Rivero

Especialista adjunto al Servicio de Ginecología, Departamento de Gineco-Obstetricia, Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá" (HUAPA). Cumaná, Estado Sucre

RESUMEN

Objetivo: Detectar y tipificar los virus de papiloma humano, en pacientes con lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino mediante reacción en cadena de la polimerasa.

Método: A 100 pacientes se les tomó muestra para reacción en cadena de la polimerasa, y se les practicó citología, colposcopia, y biopsia cervical. Criterios de exclusión: pacientes con leucorrea, sangrado genital e infección por virus de papiloma humano, tratadas por vía local o sistémica.

Ambiente: Consulta de Ginecología del Hospital Universitario "Antonio P. de Alcalá", Cumaná, Estado Sucre.

Resultados: 98 % de las muestras presentaron genoma viral para reacción en cadena de la polimerasa y 2 % fueron negativos. El 52,38 % de los casos con NIC I presentó virus de papiloma humano tipo 16, 23,81 % tipo 18 y 23,81 % tipo 31. De las pacientes con NIC II; 23,81 % asociadas a virus de papiloma humano tipo 11 y 76,19 % tipo 31. Un 37,5 % de los casos con NIC III fueron portadores de virus de papiloma humano tipo 31. A las pacientes con carcinoma invasor se les detectó virus de papiloma humano tipo 16, de alto riesgo oncogénico. En 99,98 % de las pacientes se observó el punteado como hallazgo colposcópico anormal más frecuente. Comparando los estudios de hibridación molecular con la citología y la biopsia cervical se tiene que la citología presenta una sensibilidad de 51 %, y una especificidad de 100 %. La biopsia cervical, una sensibilidad de 62 % y una especificidad de 100 %.

Conclusiones: La reacción en cadena de la polimerasa constituye una metodología de alta sensibilidad para el diagnóstico de infección por virus de papiloma humano, permitiendo identificar lesiones adecuadas para tratamiento conservador y la detección de precursores del cáncer, conduciendo así a una terapia más sensible y eficaz de la patología cervicouterina.

Palabras clave: Virus de papiloma humano. Reacción en cadena del polimerasa. Lesiones intraepiteliales escamosas.

SUMMARY

Objective: To detect and typify the human papilloma virus, in patients with escamous intraepithelial lesions in uterine cervix by polymerase chain reaction.

Method: Sample for polymerase chain reaction was taken to 100 patients, and cervical cytology, colposcopy and biopsy were performed. Exclusion criteria: patients with leucorrhea, genital bleeding and human papilloma virus infection treated local o systemically.

Setting: Consulta de Ginecologia del Hospital Universitario "Antonio P. de Alcalá", Cumana, Estado Sucre.

Results: 98 % of the samples presented viral genome for polymerase chain reaction and 2 % were negative. The 52.38 % of cases with NIC I presented human papilloma virus type 16, 23.81 % type 18 and 23.81 % type 31. In the patients with NIC II; 23.81 % were associated to human papilloma virus type 11 and 76.19 % to type 31. A 37.5 % of cases with NIC III were carriers of human papilloma virus type 31. To patients with invasive carcinoma, human papilloma virus type 16, of high oncogenic risk, was detected. In 99.98 % of patients a punteado was observed as the more frequent abnormal colposcopic finding. Comparing the molecular hybridization studies with cytology and cervical biopsy, cytology has a sensitivity of 51 %, and a specificity of 100 %. Cervical biopsy, a sensitivity of 62 % and a specificity of 100 %.

Conclusions: Polymerase chain reaction constitute a methodology of high sensitivity for the diagnostic of human papilloma virus infection, and permit the identification of adequate lesions for the conservative treatment and detection of cancer precursors, for a more sensible and efficacious cervicouterine pathology.

Key words: Human papilloma virus. Polymerase chain reaction. Escamous intraepithelial lesions

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino ocupa el segundo lugar entre los tipos de neoplasia más frecuentes en la mujer, y constituye la primera causa de muerte por cáncer en la mujer venezolana (1-2).

Un gran número de reportes apoya la hipótesis de que existen tipos específicos de virus de papiloma humano (VPH) los cuales juegan un papel central en la patogénesis de las lesiones precursoras de neoplasia cervical intraepitelial y del cáncer cervical invasivo, el cual sigue siendo un problema de salud importante para las mujeres en todo el mundo. A diferencia de los demás tumores sólidos en seres humanos, el carcinoma de cuello uterino se vincula con una infección concomitante por un virus tumoral de DNA, el VPH, el cual infecta y causa proliferación en la mucosa cervicouterina (4-6).

Más del 95 % de las muestras de carcinoma cervicouterino contiene genomas de VPH o sus fragmentos. La información genética contenida en el ADN del VPH causa transformación neoplásica en células en cultivo, modificando sus propiedades de crecimiento en formas que simulan células tumorales malignas. La infección por VPH fue reconocida como principal causa del cáncer cervicouterino por la Organización Mundial de la Salud en 1992 (7-9).

En general, es difícil precisar la prevalencia real de infección por virus de papiloma humano debido a la fragmentación de los servicios clínicos. Aspectos adicionales, como las dificultades diagnósticas y el hecho de que casi todas las infecciones por VPH son asintomáticas, alteran aún más los cálculos de prevalencia. No obstante, se cree que casi el 33 % de las mujeres con actividad sexual son portadoras de algún tipo de infección por VPH clínicamente manifiesta (10-12).

Existen pocos estudios adecuados sobre incidencia y frecuencia de infección por VPH en grupos bien definidos de población. Sumado a esto se tiene que esta infección no es una enfermedad notificable dentro del sistema de salud, por lo cual es difícil conocer su incidencia (13-15).

La morbilidad y la mortalidad por lesiones avanzadas son altas, una situación frustrante, porque el cuello uterino es accesible y se cuenta con una buena prueba de detección. El VPH constituye un importante factor de riesgo y las pruebas moleculares de su participación, son avasalladoras. Los marcadores moleculares pronto ayudarán a decidir qué lesiones tienen el máximo riesgo de evolucionar hacia la invasión y cuáles lesiones invasivas tienen posibilidad de recurrir (16-20).

En todo establecimiento de salud donde se lleve a cabo consultas de ginecología y obstetricia, se realizan citologías para detección y/o diagnóstico temprano del cáncer ginecológico; asimismo, en forma indirecta se efectúa el despistaje del VPH por encontrarse en estrecha relación, con el cáncer de cuello uterino. Por otro lado se han reportado en citologías convencionales cambios sugestivos de infección por VPH los cuales no son indicativos de presencia del genoma viral. De allí la importancia de emplear una metodología, en teoría más sensible y confirmar así la presencia de este virus a nivel cervical. Por tal motivo, para el desarrollo de esta investigación se planteó el siguiente objetivo:

Detectar y tipificar los tipos de VPH, en pacientes con lesiones intraepiteliales escamosas (LIE) de cuello uterino mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) e hibridación molecular, en pacientes de la consulta de ginecología, del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná.

Interpretación de resultados (Papanicolaou).

NIC Descriptiva	Normal	Atipia Coilocitosis	NIC I	NIC II NIC III <i>Ca in situ</i>	Ca invasor
Sistema Bethesda	Normal Cambios celulares Benignos (Infecciosos – Reactivos)	Ascus-Agus	LIE bajo grado	LIE alto grado	Ca invasor

MÉTODOS

Es un estudio descriptivo y prospectivo. La muestra estuvo constituida por 100 pacientes asistentes a la consulta de ginecología del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", en Cumaná, Estado Sucre.

Los criterios de inclusión fueron, pacientes con citologías previas con reporte de cambios sugestivos de infección por VPH y los de exclusión pacientes con leucorrea o sangrado genital y con infección por VPH, tratadas por vía local o sistémica.

La valoración clínica consistió en un examen ginecológico que incluyó: inspección de genitales externos, tacto vaginal, inspección con espéculo y colposcopia y la complementaria fue: citología exo y endocervical, biopsia cervical y PCR.

Evaluación colposcópica: observación colposcópica con ácido acético al 5 %, prueba de Schiller con solución de lugol y valoración de la portio, fórnix vaginales y las paredes vaginales laterales.

Las muestras citológicas convencionales y biopsias cervicales fueron procesadas por anatomopatólogos del servicio de anatomía patológica del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá" de Cumaná.

Evaluación por PCR e hibridación molecular

Las muestras de PCR fueron llevadas al laboratorio en un medio de transporte adecuado a temperatura ambiente para su procesamiento en el laboratorio DNA-PROBES, C.A., en Caracas.

Presencia del genoma viral: la reacción en cadena de la polimerasa permite la detección de todos los tipos de VPH descritos, aunque exista una baja carga viral en la muestra. El ADN total fue aislado empleando el protocolo Genomix (Talent). La detección del genoma viral se realizó utilizando el sistema "*Digene sharp signal*", el cual permite diferenciar mediante sondas específicas de los tipos más frecuentes de VPH de alto, intermedio y bajo riesgo, efectuando una hibridación en placa de los productos blotinados previamente amplificados por PCR (región conservada L1 y E1 del genoma de VPH).

Las sondas de ADN de bajo riesgo incluyen los tipos: 6 y 11. Las sondas de ADN de riesgo alto e intermedio incluyen los tipos: 16, 18, 31, 33, 35. Coinfección o infección mixta: infección concomitante por más de un tipo viral.

Se diseñó un formulario, en el cual se recolectaron los datos de identificación de las pacientes,

antecedentes gineco-obstétricos, factores de riesgo y parámetros paraclínicos, así como los resultados de la citología convencional, biopsia cervical, colposcopia, PCR e hibridación molecular.

Se procedió al tratamiento estadístico de la información recopilada mediante fórmulas de frecuencia relativa, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo, test de Chi cuadrado a fin de establecer la significancia de las variables utilizadas.

RESULTADOS

Los estudios de PCR demostraron que 98 casos de la población bajo estudio contenía genoma viral de VPH; mientras que 2 no presentaba el virus. Al observar la comparación entre biopsia y PCR, este último como método diagnóstico es de gran eficacia y presenta mayor sensibilidad, con un resultado altamente significativo ($\chi^2 = 42,00$; $P < 0,001$) (Cuadro 1).

Se comparan la citología y la PCR como método diagnóstico de infección por VPH en pacientes portadoras de LIE, observándose valores altamente significativos ($\chi^2 = 59,88$; $P < 0,001$), resultando la PCR la prueba de mayor confiabilidad para detección de VPH (Cuadro 2).

Al utilizar el método de hibridación molecular con sondas ARN, se confirmó que las muestras procesadas de pacientes sin lesiones premalignas 50 % tuvo VPH tipo 11 (20 casos), VPH 16 (9 casos), VPH 31 (10 casos) y 2,5 % VPH 33, estadísticamente estos resultados evidenciaron cifras altamente significativas ($\chi^2 = 18,3$; $P < 0,001$), no observándose ningún caso donde coexistieran 2 o más tipos de VPH (Cuadro 3).

Cuadro 1

Comparación entre biopsia y PCR como método diagnóstico para pacientes con LIE+VPH

	Positivo	Negativo	Total
Biopsia	61	39	100
PCR	98	2	100

$\chi^2 = 42,00$

Cuadro 2

Comparación entre citología y PCR en pacientes con LIE + VPH

	Positiva	Negativa	Total
PCR	98	2	100
Citología	50	50	100

$$\chi^2 = 59,88$$

Cuadro 3

Frecuencia de los tipos de VPH en pacientes con infección por VPH sin lesiones premalignas en cuello uterino

Tipo de VPH	Nº de casos	Frecuencia
11	20	50,0
16	9	22,5
31	10	25,0
33	1	2,5

$$2,5 \chi^2 = 18,3$$

En cuanto a la relación entre los tipos de VPH y patología cervical se evidenció que de los 21 casos con NIC I (LIEBG), el 52,38 %, eran portadores de VPH tipo 16, presentaron VPH tipo 18 (23,81 %) y VPH tipo 31 el resto. Aquí se evidencia que el 76,19 % corresponde a tipos de VPH de alto riesgo para patología premaligna cervicouterina (tipo 16 y 18). A pesar de que se obtuvieron cifras estadísticamente no significativas ($\chi^2 = 5,76$ $P > 0,05$), se observan valores porcentuales significativos en la infección por VPH, tipo 16 y 18, con lesiones premalignas de cuello uterino (Cuadro 4).

En relación con la frecuencia de los tipos de VPH en la población de pacientes portadoras de NIC II (LIEAG), e infección por VPH se encontraron 21 casos, de los cuales 5, eran VPH tipo 11 (bajo riesgo), y 16 casos (76,19 %) VPH tipo 31 (riesgo intermedio). Los valores obtenidos son estadísticamente diferentes ($\chi^2 = 5,76$, $P < 0,05$) (Cuadro 5).

Al establecer la asociación entre los tipos de VPH y patología cervical se evidenció que de los 6 casos con NIC III (LIE-AG) y 10 casos con Ca invasor (LIE-AG) e infección por VPH, el 62,5 % eran portadores de VPH tipo 16 y 37,5 % presentó VPH 31 y NIC III. Aquí se evidencia que el mayor porcentaje corresponde a tipos de VPH de alto riesgo para patología maligna cervicouterina (tipo 16). Se

Cuadro 4

Frecuencia de los tipos de VPH en pacientes con lesiones tipo NIC I (LIE – BG) e infección por VPH

Tipo de VPH	Nº de casos	Frecuencia
31	5	23,81
16	11	52,38
18	5	23,81

$$2,5 \chi^2 = 5,76$$

Cuadro 5

Frecuencia de los tipos de VPH en pacientes con lesiones tipo NIC II (LIE – AG), e infección por VPH

Tipos de VPH	11	31
Frecuencia	23,81	76,19

$$\text{NIC II } \chi^2 = 5,76$$

observó una asociación significativa entre la infección por VPH tipos 16 y 31 con lesiones premalignas y malignas de cuello uterino.

Al analizar los distintos tipos de VPH podemos observar que la mayor frecuencia estuvo en el VPH de alto riesgo para patología cervical. Se obtuvieron valores altamente significativos ($\chi^2 = 51,04$ $P < 0,001$), lo cual indica que la PCR y la hibridación molecular son pruebas de gran sensibilidad y especificidad para la detección y tipificación de VPH (Cuadro 6).

Se evidenció el punteado como hallazgo colposcópico más frecuente, lesión considerada patognomónica de infección por VPH, representando un 68 % del total de pacientes evaluadas (Cuadro 7). Al comparar los estudios moleculares (PCR e hibridación molecular) con la citología convencional y biopsia cervical se tiene que la citología presenta una sensibilidad del 51 % una especificidad de 100 % un valor predictivo positivo (VPP) de 100 %,

Cuadro 6

Comparación de los distintos tipos de VPH obtenidos por hibridación molecular (PCR) en pacientes

Tipos de VPH	11	16	18	31	33
Frecuencia	25,5	30,6	5,1	37,74	1,02

$$\chi^2 = 51,04$$

Cuadro 7

Imágenes colposcópicas observadas en las pacientes

Hallazgos colposcópicos	Casos observados
Punteado	68,38
Mosaico	11,22
Epitelio acetoblanco denso	10,2
Vasos atípicos	10,2
Total	100,00

un valor predictivo (VPN) de 4 %. En relación con biopsia cervical, su sensibilidad es de 62 %, la especificidad de 100 %, el VPP de 100 % y el VPN de 5 %. Se observó que de los métodos estudiados la biopsia cervical presenta una sensibilidad diagnóstica más elevada en relación con la citología convencional, aunque sigue siendo más baja, al compararla con las pruebas de hibridación molecular. Es importante destacar que al combinar la citología convencional con la biopsia cervical, la sensibilidad diagnóstica aumenta en forma notoria, que al considerar ambos estudios por separado. La PCR además de detectar el genoma viral tipifica al virus de papiloma humano, mediante sondas específicas, la cual permite demostrar su alta sensibilidad diagnóstica.

DISCUSIÓN

En las muestras analizadas por PCR, se encontró que el 98 % (98/100) presentaron genoma viral para VPH y el 2 % (2/100), fue negativo. Estos resultados coinciden con los encontrados por Cavazza y col. (7), en estudios similares, donde la presencia del genoma viral se identificó en el 69 % de las muestras.

Al comparar las muestras positivas de PCR y los hallazgos anatomopatológicos en las biopsias cervicales se encontró que un 61 %, presentó cambios sugestivos de infección por VPH; no obstante, en un 39 %, el reporte biopsico cervical fue normal. Al comparar biopsia cervical y PCR, este último como método diagnóstico es de gran eficacia y presenta mayor sensibilidad, con resultados altamente significativos. Estos hallazgos son similares a los encontrados por Sherman y col. en 1996 (18) quienes reportaron en su estudio un 53,3 % de pacientes con cambios sugestivos de infección por VPH en biopsias

cervicales; y Shyu y col. (20) determinaron en las biopsias cervicales evaluadas falsos negativos en un 56,6 % demostrando que la normalidad en un estudio anatomopatológico no descarta la infección por VPH.

Los diagnósticos citológicos falsos negativos de lesiones intraepiteliales escamosas, siguen siendo un problema grave a pesar de los esfuerzos por mejorar la preparación e interpretación de las muestras. En general, múltiples factores contribuyen, incluyendo la presencia de sangre e inflamación, pocas células diagnósticas y una mala fijación y tinción de la muestra.

Un aspecto problemático en la clasificación de Papanicolaou es el significado del efecto VPH. Este diagnóstico se basa en la presencia de coilocitos patognomónicos en un frotis y se supone reflejo de la presencia del virus. Se ha demostrado repetidamente que esta categoría diagnóstica produce mucha clasificación errónea. Si se define a los coilocitos por criterios muy estrictos, se puede confirmar la presencia de VPH en la mayoría de los casos por métodos específicos y sensibles. Sin embargo, a menudo no están presentes los coilocitos que cumplen el criterio ideal e inclusive los expertos pueden ser engañados por artefactos que simulan células que contienen VPH. Son frecuentes los sobre diagnósticos en frotis de Papanicolaou y suele precipitar una búsqueda de la lesión original con el potencial de recurrir con exageración a biopsias subsecuentes. Además de constituir un desperdicio de recursos médicos, un resultado adverso adicional de tales acciones es el daño emocional de las mujeres, que pudieran erróneamente suponer que están infectadas por un virus oncogénico de transmisión sexual y pudieran buscar explicación en sus parejas o sentirse a sí mismas decepcionadas por la experiencia (22).

Recientemente, se introdujo un esquema para uniformar los criterios diagnósticos entre patólogos y clínicos. Se estableció una categoría denominada ASCUS: células escamosas atípicas de significado indeterminado que continúa creando confusión entre médicos y pacientes. Se trata de uno de los aspectos en los que pueden ser valiosas las pruebas de ADN de VPH (10).

El frotis de Papanicolaou pasa por alto el 20 % a 30 % de las lesiones cervicouterinas. Las pruebas de ADN de VPH permiten con mayor seguridad esclarecer este diagnóstico ya que, tienen excelente sensibilidad para detectar alteraciones cervicales no captadas por la colposcopia, biopsia y citología convencional (20).

En los casos positivos por PCR, se observó que el 74,5 % de las pacientes presentaron infección con tipos de VPH de alto riesgo oncogénico, siendo el más frecuente el tipo 31 (37,74 %), el cual a su vez estuvo asociado al LIE de bajo y alto grado. Este resultado coincide con el trabajo realizado por Harmsel (11), quien encontró un 39,6 % de VPH tipo 31 en su estudio. Se halló 54 % (11), tipos de VPH de riesgo intermedio, evidenciándose; (21 %) tipo 31, 25 % tipo 33 y 8 % tipo 35. De bajo riesgo el 25,5 % representado en mayor frecuencia por el tipo 11. No se evidenció infección mixta en las muestras analizadas.

Al establecer la relación entre los tipos de VPH y patología cervical se evidenció que de los 21 casos con NIC I (LIEBG), el 52,38 %, eran portadores de VPH tipo 16, 23,81 %, presentó VPH tipo 18 y el 23,81 %, restante presentó VPH tipo 31. Aquí se evidencia que el 76,19 % corresponde a tipos de VPH de riesgo intermedio y alto para patología premaligna cervicouterina. A pesar de que se obtuvieron cifras estadísticamente no significativas. ($\chi^2 = 5,76$ $P > 0,05$), se observan valores porcentuales significativos en la infección por VPH, tipo 16 y 18, con lesiones premalignas de cuello uterino. Al analizar la frecuencia de los tipos de VPH en la población de pacientes portadoras de NIC II (LIEAG), e infección por VPH se encontró 21 casos, de los cuales 5 (23,81 %), eran VPH tipo 11 (bajo riesgo), y 16 casos (76,19 %), VPH tipo 31 (riesgo intermedio). Los valores encontrados son estadísticamente diferentes ($\chi^2 = 5,76$, $P < 0,05$). Además se evidenció 16 casos con NIC III (LIEAG) y Ca cervical invasor, de ellos 37,5 % (6 casos) de pacientes con NIC III asociados a VPH 31. Estos tipos de VPH de riesgo alto e intermedio se identificaron mediante hibridación molecular, igual que en el estudio de Shyu y col. (20), quienes determinaron NIC I en un 25,48 % con infección por VPH tipos 16 y 18; NIC II 25,48% con infección por VPH tipos 31 y 33 y NIC III: 9,15 % con infección por VPH tipo 33; y en la investigación de Wentzensen y col. (22), quienes mediante pruebas de hibridación molecular tipificaron VPH 16 en muestras de pacientes con NIC I en un 28 %, VPH tipo 33 en el 32 % de las pacientes con NIC II y VPH tipo 31 en el 10 % de las pacientes con NIC III.

Al establecer la relación entre los tipos de VPH y patología cervical invasiva, se evidenció que los 10 casos con Ca invasor e infección por VPH, eran portadores de VPH tipo 16, de alto riesgo para patología maligna cervicouterina. Se observa una

asociación significativa entre la infección por VPH tipos 16 y 31 con lesiones premalignas y malignas de cuello uterino. Estos resultados coinciden con los encontrados por Morris y col. (1), quienes en su investigación evidenciaron 8 % de las pacientes con cáncer epidermoide de cuello uterino invasivo estadio IB con infección por VPH tipo 16. Reid, en el estudio de detección y tipificación de VPH en cuello uterino encontró en un 4 % infección por VPH tipo 16 y cáncer invasivo de cuello uterino estadio IIB (16). En una investigación reciente realizada por Hameed y col. (13) en una muestra de pacientes con patología cervical, evidenciaron VPH tipo 16 en un 15 % con carcinoma epidermoide de cuello uterino estadio IIB.

Con respecto a la colposcopia se observó que un 98,98 % (97/98), presentaron hallazgos colposcópicos anormales compatibles con infección por VPH. Hallazgo similar al detectado por Ávila y col. (Comunicación personal), en un estudio realizado en el Centro de Salud Sexual y Reproductiva de Barquisimeto, Estado Lara, encontraron que el 83,4 % de las pacientes presentaban imágenes colposcópicas anormales. Se evidenció punteado en el 68 % de las pacientes, mosaico en el 11,22 % de los casos, vasos atípicos en los diez casos (10/20), cuyo estudio anatomopatológico reportó carcinoma de cuello uterino avanzado estadio II-B. En las pacientes con ausencia del genoma viral para VPH un 50 % (1/2) presentó una evaluación colposcópica normal; en cambio hubo un caso con alteraciones colposcópicas y PCR negativo. Resultados similares a los encontrados por Campion y col. (3) quienes determinaron como hallazgo colposcópico más frecuente punteado en un 53,3 % y un 2 % de los casos con PCR positiva sin alteraciones colposcópicas. Estos resultados difieren a los encontrados por Cavaza y col. (Comunicación personal) que evidenciaron como atipia colposcópica más frecuente el epitelio acetoblanco en un 82,4 %.

En relación con la sensibilidad de las pruebas de biología molecular (PCR), se observó que en un 99 % de las muestras resultaron positivas y un 51 % de las muestras estudiadas por citología convencional fueron positivas para dicha prueba.

Otra aplicación interesante es la identificación de una infección latente por VPH en la que las lesiones no son discernibles por los métodos tradicionales (10,12).

Se demostró la alta sensibilidad diagnóstica de la PCR al detectar la presencia de genoma viral para VPH en el 98 % de las muestras analizadas. A través

de la técnica de PCR se pudo tipificar los grupos de VPH, siendo el más predominante el de riesgo intermedio, representado por un 37,4 % y de ellos el más frecuente el VPH tipo 31. El tipo de VPH de alto riesgo predominante fue el tipo 16 y el de bajo riesgo más observado en esta investigación fue el tipo 11. Se detectó en el 99,98 % de las pacientes estudiadas hallazgos colposcópicos anormales, siendo el punteado la lesión más frecuente. En el 50 % de las citologías y en 61 % de las biopsias cervicales se evidenciaron cambios sugestivos de infección por VPH. Al considerar tanto los hallazgos colposcópicos como los citológicos y anatomopatológicos en conjunto, la sensibilidad diagnóstica para infección por VPH aumenta. Al comparar los estudios moleculares (PCR) con la citología convencional y biopsia cervical se tiene que la citología presenta una sensibilidad del 51 % una especificidad de 100 % un VPP de 100 %, un VPN de 4 %. En relación con la biopsia cervical, su sensibilidad es de 62 %, la especificidad de 100 %, el VPP de 100 % y el VPN de 5 %.

El cáncer cervicouterino sigue siendo un problema de salud importante en todo el mundo. Se observan las tasas más altas de incidencia y mortalidad en los países en desarrollo. Se ha determinado en una serie de estudios actuales, incluyendo el presente, una sólida participación de la infección por VPH en el origen de la neoplasia cervicouterina. Además la infección por VPH parece explicar muchos factores de riesgo establecidos para neoplasia cervical, entre ellos la conducta sexual y el tabaquismo. Aunque el VPH es el factor de riesgo más importante, parece ser necesaria la participación de otros cofactores.

Debido a esto se concluye que la prueba de PCR conjuntamente con la hibridación molecular, constituyen metodologías útiles y muy sensibles para la detección viral, además de contribuir a esclarecer y confirmar el diagnóstico citológico, particularmente en lesiones intraepiteliales o con atipias. De esta forma se identificarán las lesiones adecuadas para tratamiento conservador y la detección de precursores graves del cáncer lo cual conduciría a una terapia más sensible y eficaz de las patologías cervicouterinas.

Se espera que los estudios por sondas de ADN de VPH constituyan un método racional para complementar el frotis de Papanicolaou y la colposcopia en nuestro hospital y ofrecer así un sistema más preciso para el diagnóstico y valoración del riesgo carcinógeno.

REFERENCIAS

1. Morris M, Tortolero-Luna G, Malpica A, Baker V, Cook E, Jounson E, Follen M. Neoplasia intraepitelial y cáncer cervicouterinos. *Clin Obst Gin N Am*. 1996;2:315-374.
2. Arnheim H, Erlich H. Polymerase chain reaction strategy. *Ann Rev Biochem*. 1992;61:131-156.
3. Campion M, Maryland B. Human papillomavirus infection. *J Am Dermatol*. 1999;22(4):547-563.
4. Poljak M. Comparative evaluation of first and second generation digene hybrid capture assays for detection of human papillomavirus associated with high or intermediate risk for cervical cancer. *J Clin Microbiol*. 1999;37(3):796-797.
5. Coob M, Maryland B. Human papillomavirus infection. *J Am Dermatol*. 1997;22(4):547-563.
6. Turek L, Smith E. Programa genético de los virus de papiloma humano en la infección y cáncer genital. *Clin Ginecol Obstet*. 1996;4:673-694.
7. De San José S, Santamaría M, Alonso P, Aristazabal N. Human papillomavirus types in women with normal cervical cytologic. *IARC Sci Publ*. 1992;88(119):75-84.
8. Echenique M. Tipos de virus de papiloma humano y su relación con el cáncer. *Mem. J. Actualizaciones y tecnol Biol Genit Ca y Clonac*. Facultad de Med. 1997;(1):5-7.
9. Lörincz, A. Métodos moleculares para la detección de infección por el virus del papiloma humano. *Clin Obstet Ginecol*. 1996;3(1):647-670.
10. Hameed M, Fernandes H, Skurnick J. Human papillomavirus typing in cervical pathology women. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2001;9(2):89-93.
11. Harmsel B. Relationship between human papillomavirus type 16 in the cervix and intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 1999;93(1):46-50.
12. Sonnex C. Human papillomavirus infection with particular reference to genital diseases. *J Clin Pathol*. 1998;51(9):643-648.
13. Innis M, Gelfand D, Snisky J, White T. PCR protocol. En: Thing A, Manos B, editores. *Detection and typing of genital human papillomavirus*. San Diego: Academic Press; 1990.p.356-367.
14. Kubota T. Usefulness of hybrid capture HPV DNA assay as a diagnostic tool for human papillomavirus infection. *Kansens Zasshi*. 1998;72(11):1219-1224.
15. Mitchell M, Schottenfeld D. Pruebas de detección y quimioprevención de tumores ginecológicos. *Clin Ginecol Obstet N Am*. 1996;2:257-266.
16. Reid R. Papillomavirus Humanos. *Clin Ginecol Obstet*. 1996;4(2):673-917.
17. Rolf A, Schuler J, Fineck V, Weber I. PCR: Clinical Diagnostic and Research. Nueva York: Editorial Springer Verlag; 1993:73-89.
18. Sherman M, Kurman R. Utilidad de la citología exfoliativa y la histopatología en la prueba de detección

- y la selección de tratamiento. Clin Ginecol Obstet N Am. 1996;3:587-600.
19. Schneider A, Zahn D. Nuevos métodos coadyuvantes para detección oportuna del cáncer cervico-uterino. Clin Ginecol Obstet N Am. 1996;3:601-616.
 20. Shyu JS, Chen CJ, Chiu CC. Correlation of human papillomavirus 16 and 18 with cervical neoplasia in histological typing and clinical stage in Taiwan: An in-situ polymerase chain reaction approach. J Surg Oncol. 2001;78(2):101-109.
 21. Sigurdsson, K. Human papillomavirus in an Icelandic population: The role of HVP DNA testing based on hybrid capture and PCR assays among women with screen-detected abnormal Pap smears. Int J Cancer. 1997;72(3):446-452.
 22. Wentzensen N, Ridder R, Klaes R. Characterization of viral-cellular fusion transcripts in a large series of HPV16 and 18 positive anogenital lesions. Oncogene. 2002;21(3):419-426.
-

¿Está relegado el examen físico?

*Dr. Luis F. Moreno Guarache **

A medida que trascurren los tiempos es normal que vayan apareciendo progresos en todos los campos del conocimiento y muchos de ellos cada día más sorprendentes. La medicina y en ella nuestra especialidad, es una de esas disciplinas, donde el ingenio humano nos ha permitido avanzar a niveles insospechados hace pocas décadas. Ya hablamos corrientemente de la composición del genoma humano y de la biología molecular aplicada.

No se quedan atrás los métodos de diagnóstico en el laboratorio y en el desarrollo de los equipos para diagnóstico por imágenes e isótopos. Hoy, es normal la evaluación del bebé antes de nacer, con “test para riesgo prenatal” y estudios genéticos; son disponibles las determinaciones de muchas hormonas que conocíamos solo por referencias y los exámenes para aclarar los problemas metabólicos e inmunológicos ya son rutina en nuestro país. Son de admiración los avances en imaginología: ultrasonidos, tomografía y resonancia magnética, acompañados también con pruebas funcionales, como en la ecocardiografía y otros estudios cardiovasculares, en neurología, gastroenterología, urología, traumatología y prácticamente en todas las especialidades medicoquirúrgicas.

Como médico con varios años de graduado me preocupa que acompañando a estos avances, el

profesional joven se va olvidando de una herramienta muy poderosa, portable, barata, reproducible y muy emocionante por lo que puede lograr; y esta herramienta es el examen físico del paciente. Todavía recordamos a nuestros maestros examinando a un paciente, hilvanando sus síntomas y respuestas con la percepción de los hallazgos y diciéndole al grupo “este paciente tiene.....”. Es incómodo y triste leer una historia clínica con un escueto examen físico y un montón de páginas con reportes de exámenes que muchas veces son innecesarios y muy costosos para quien pague la hospitalización.

Los docentes, encargados de formar al numeroso grupo de estudiantes que nos suplantarán, deberían tener presente esta inquietud. Si no tomamos la cosa en serio, los que conocemos el tema, ante una posible ida al hospital como pacientes, rogaremos, primero, tener un seguro que pague nuestros costos y en segundo lugar, que al llegar al hospital o a la clínica, no se interrumpa la energía eléctrica. Sin la luz eléctrica el colega que nos ingrese, que no esté familiarizado con un examen físico completo, es posible que tenga dificultades para tener por lo menos una impresión diagnóstica, mientras transcurre el tiempo que tardan en llegar “los esperados exámenes”.

* Profesor Honorario de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Oriente. Ex Presidente de la SOGV
menounit@yahoo.com