

DetECCIÓN DEL ADN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO: UNA TÉCNICA COMPLEMENTARIA A LA CITOLOGÍA GINECOLÓGICA

En consonancia con el informe de la comisión de evaluación de las actividades preventivas del cáncer de cuello uterino de la *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, existe una clara y rotunda evidencia de que el cribado de las lesiones intraepiteliales del cuello uterino mediante citología en programas de alta calidad, aplicado de forma programada y continua, reduce la incidencia de cáncer de cérvix en un 80% de la población cribada (*IARC. Handbooks of cancer prevention. Cervix cancer screening. Lyon. IARC Press, 2005*). Por otra parte, los distintos métodos de análisis de ADN del virus del papiloma humano, capaces de detectar los distintos tipos de virus de bajo y alto riesgo oncogénico son de gran utilidad junto a la citología al menos en dos distintas situaciones: en pacientes con citología de células escamosas atípicas de significado indefinido (ASC-US) y en el seguimiento de pacientes que fueron tratadas de lesiones intraepiteliales. Además, existen otras indicaciones más relativas de detección del ADN del virus del papiloma humano (ADN-HPV), que más adelante serán expuestas, e insisto, siempre combinada con la citología.

Tan sencilla y elemental reflexión surge como respuesta a la nota de prensa publicada en Internet por *Digene Corporation* donde se expone, o mejor mal se expone, que cuatro Sociedades Científicas españolas, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC), la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) y la Sociedad Española de Citología (SEC) recomiendan el cribado primario utilizando el método de ADN-HPV. Tan lamentable y tergiversado comunicado deriva de la presentación pública de un documento consensuado entre las cuatro Sociedades Científicas sobre «Prevención del cáncer de cuello uterino ante la vacunación frente al virus del papiloma humano», recogida en la revista oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia en un número extraordinario del pasado mes de noviembre del 2006 (*Prog Obstet Ginecol 2006; 49 Supl2: 5-62*). En ninguna parte del documento, ni en su presentación pública, aparece la recomendación del cribado primario utilizando el test de ADN-HPV. Por consiguiente, nuestra comunidad científica exige a esta compañía desautorizar con la máxima urgencia tal información, utilizando las mismas vías y recomendándole mayor rigor científico a la hora de tratar temas que implican la salud de nuestra población.

No hay duda del importante papel que juega junto a la citología la detección del ADN-HPV en determinadas situaciones, capaces de especificar conductas para una selección diagnóstica y terapéutica. En esta línea, el Documento Consenso detalla y analiza las indicaciones de la detección del ADN del virus del papiloma humano, que resume en:

Mujeres con citología de ASC-US con el objeto de seleccionar para colposcopia las eventuales portadoras de lesión escamosa de alto grado (HSIL). Aproximadamente un 50% de los ASC-US se relacionan con el virus del papiloma humano de alto riesgo oncogénico (HPV-AR) y, por tanto, está indicada la colposcopia con el fin de poder descartar lesiones escamosas intraepiteliales de alto y bajo grado. En mujeres con citología de ASC-US y ADN-HPV negativo no está indicada la colposcopia, pues está suficientemente documentado que citologías de ASC-US y test de ADN-HPV negativo no se relacionan con lesiones de alto grado.

Mujeres con citología de lesión escamosa de bajo grado (LSIL) en la posmenopausia. La detección de HPV-AR no ha demostrado utilidad para seleccionar a pacientes con citología de LSIL puesto que algo más del 80% son ADN-HPV positivas. Sin embargo, la detección del ADN-HPV puede ser útil en mujeres mayores posmenopáusicas y con citología de LSIL con el fin de seleccionar a las que requieren un estudio diagnóstico más complejo. Sin duda, para mejorar el valor predictivo positivo en mujeres con LSIL sería preciso disponer de técnicas más específicas capaces de identificar una transformación neoplásica. Actualmente se encuentran en fase de valoración clínica marcadores moleculares que probablemente pueden identificar células en proceso de transformación neoplásica (proteína p16^{INK4a}, ARN mensajero de E6-E7, ganancia del brazo largo del cromosoma 3,...).

Seguimiento de pacientes con LSIL seleccionadas después de colposcopia. En pacientes con colposcopia valorable se admite un seguimiento sin tratamiento repitiendo la citología a los 6 meses y test de ADN-HPV conjuntamente con la citología a los 12 meses para analizar el aclaramiento de la infección y devolver a la paciente al programa de cribado o, si persistiera el HPV-AR, repetir citología y test ADN-HPV al año.

Seguimiento del control de curación postratamiento de lesiones intraepiteliales. El test de ADN-HPV junto a la citología puede detectar tempranamente una persistencia o recidiva de la enfermedad. Existe clara evidencia que el HPV-AR se negativiza en lesiones extirpadas completamente, por el contra-

rio, si el virus persiste, la enfermedad se ha mantenido o ha recurrido. En los casos de control postratamiento se aconseja colposcopia, citología y test de ADN a los seis meses. La negatividad absoluta permite pasar a la mujer al programa de cribado.

Cribado primario en mujeres mayores de 35 años. Si el programa de cribado lo aconseja, en mujeres mayores de 35 años la citología puede combinarse con un test de ADN-HPV puesto que puede ser coste-efectivo al permitir aumentar el intervalo de cribado hasta cinco o más años.

Cribado primario con test de ADN-HPV y selección con citología. Esta fórmula sugiere realizar primero la detección del ADN-HPV y, si el resultado fuera positivo, se realiza la citología. Este tipo de cribado aumenta significativamente el coste y son escasas las evidencias de que haya contribuido a una reducción en la incidencia o mortalidad del cáncer de cuello uterino.

Sorprendentemente, y tengo constancia directa de ello, este último tipo de cribado ha sido el más recomendado en Latinoamérica, incluyendo los muchos países en vías de desarrollo que engloba Centroamérica y América del Sur, donde el cáncer de cuello uterino está situado entre las primeras causas de muerte de la mujer. Sería impensable y sin evidencia aplicar en esos países pobres un cribado primario de alto coste, que además aún no ha demostrado su capacidad de reducir la incidencia de mortalidad por cáncer de cuello uterino. Lógicamente las recomendaciones proceden de compañías con intereses mercantilistas y no de agencias de evaluación expertas en salud comunitaria. Lo más lamentable de todo es que el inexacto comunicado hecho por *Digene Corporation* pueda ser utilizado por estas compañías interesadas como fuente pseudocientífica de publicidad gratuita.

Somos muchos los patólogos españoles que trabajamos y colaboramos con estos países emergentes, intercambiando nuestras experiencias y buscando estrategias con el fin de disminuir la incidencia y la mortalidad por cáncer de cuello uterino. Por unanimidad lógica y evidente, pensamos que la única estrategia válida para conseguir un descenso significativo de esta enfermedad es la citología ginecológica aplicada de forma programada y continua. La mejor y demostrada experiencia es la de un determinado país de ese mismo entorno, con un modelo de salud de diseño público, donde a principios de la década de los años 60 la primera causa de mortalidad en la mujer era el cáncer de cuello uterino. Después de introducir la citología ginecológica dentro de un programa de calidad de base poblacional, en la actualidad, a pesar de sus escasos recursos económicos, la incidencia y la mortalidad por cáncer de cuello uterino es equiparable, y en ocasiones más baja, que la que tienen los países desarrollados. A esto hay que añadir que en esta significativa mejora de la morbimortalidad, no ha influido en nada el conocimiento del estatus del ADN del virus del papiloma humano, simplemente porque los recursos son limitados y los expertos en salud comunitaria recomiendan dedicarlos al mantenimiento de la calidad de la citología ginecológica dentro de un programa de cribado poblacional de forma organizada, extensa y continuada. Otra de las teorías sobre las ventajas del cribado con ADN-HPV que esgrimen continuamente estas compañías mercantilistas, es que facilita su empleo en estos países sin infraestructura de laboratorios y exentos de recursos humanos cualificados capaces de interpretar el extendido citológico. Nada más lejos de la verdad, todos estos países cuentan con los suficientes recursos humanos y materiales, lo que falta es dinero para dar una cobertura global y voluntad de algunos de sus gobernantes para aplicar programas de salud gratuitos a la comunidad.

Actualmente, en plena era del desarrollo de la vacunación frente al virus del papiloma humano, casi con toda seguridad, estas mismas compañías aparecerán en escena vendiendo su preciado producto. Ante esta posible situación nuestra comunidad científica debe responder a los interesados que el cribado de las lesiones precancerosas no puede interrumpirse con la introducción de la vacuna. Hay muchos tipos de HPV que no se incluyen, al menos, en esta primera generación. Si se supone que a largo plazo habrá una reducción en el número de citologías anómalas, aunque manteniéndose un número significativo de citologías con patologías, al ser causadas por virus distintos a los incluidos en la vacuna. La vacuna tampoco va a influir en el manejo de las pacientes con citologías anómalas, ni en las indicaciones absolutas de detección del ADN-HPV. Sin embargo, sí será necesaria la adecuación de las políticas de cribado en la población vacunada, probablemente con inicio a los 30-35 años e intervalos de cinco años. En resumen, el cribado de cáncer de cuello uterino aplicado a la población vacunada debe ser reordenado y redefinido, pero siempre mantenido.

En conclusión, el empleo aislado de los distintos test de ADN-HPV sin combinación con la citología, sólo influiría en el aumento del gasto sanitario, no en la reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino. La citología por separado ha demostrado salvar muchas vidas de mujeres y no la detección aislada del ADN viral. Por tanto, la citología y los test de ADN-HPV cuando estén indicados nunca podrán ir separados, juntos para siempre aunque sea mucho tiempo.

Javier Sáenz de Santamaría