

PREVALENCIA DE DISPLASIA DE CUELLO UTERINO EN PACIENTES PORTADORAS DE VIRUS PAPILOMA HUMANO, CHILE

Prevalence of cervical dysplasias in patients with human papillomavirus infection. Chile

Andrea Verdessi¹, Francisco Perán¹, Roberto Espinosa²

Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina, Universidad de Valparaíso. SOCEM-UVALPO, Chile.

RESUMEN

Introducción: Los programas de tamizaje para prevención de cáncer cérvicouterino han reducido su incidencia y mortalidad significativamente, siendo el método más utilizado mundialmente la citología cervical o Papanicolau. Además existen otros métodos con mayor sensibilidad y especificidad, pero de mayor costo. Entre éstos existe la Captura Híbrida, que permite tipificación en cepas virales del Virus Papiloma Humano según su potencial oncogénico. El objetivo de este estudio fue describir la prevalencia de displasia cervical en pacientes infectadas con Virus Papiloma Humano, su distribución por edad y potencial oncogénico de la cepa viral. **Materiales y métodos:** Fueron utilizados 274 resultados de biopsias de cuello uterino con diagnóstico histopatológico de infección por Virus Papiloma Humano entre enero de 2003 y septiembre de 2005, del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Naval Almirante Nef de Viña del Mar. Se registraron nombre, edad, diagnóstico histopatológico, disponibilidad de captura híbrida y sus resultados. **Resultados:** La prevalencia observada de displasias cervicales fue de 45,25%. La distribución de los grados de displasia fueron: Lesión Intraepitelial I 48,28%, Lesión Intraepitelial II 27,8% y Lesión Intraepitelial III 23,76%. La prevalencia según edad presenta su valor más alto entre los 15 y 29 años. **Conclusiones:** La prevalencia de displasia cervical fue de 45,25%, se observa una mayor frecuencia de biopsias sin Lesión Intraepitelial en el grupo portador de Virus Papiloma Humano de alto riesgo oncogénico, por lo que sugerimos utilizar a la Captura Híbrida como complemento al programa de tamizaje, para una mejor cobertura de pacientes de mayor riesgo.

Palabras clave: Virus Papiloma Humano, Displasia Cervical, Captura Híbrida.

ABSTRACT

Introduction: The screening programs for the Cervical Cancer prevention had reducing significantly its incidence and mortality, being the cervical cytology or Papanicolau the method more utilized in the world. Furthermore, there are more methods with most sensibility and specificity, but there are more expensive. One of those are the Hybrid Capture, who categorize the viral strains according to oncogenic potential. The purpose of this study was to describe the prevalence of cervical dysplasias in patients with a HPV infection, those age distribution and oncogenic potential of the viral strains.

Material and methods: It was reviewed 274 biopsies of uterine cervix results with the histopathologic diagnosis of HPV infection, between January, 2003 and September, 2005, of the Anatomopathology Service of the Almirante Nef 's Navy Hospital of Viña del Mar. It was registered name, age, histopathologic diagnosis, hybrid capture and its results. **Results:** The prevalence of cervical dysplasias in patients with HPV infection was of 45.25%. The distribution of cervical dysplasias was Squamous Intraepithelial Lesion (SIL) I 48,28%, SIL II 27,8%, SIL III 23,76%. The age prevalence was higher between 15 and 29 years. **Conclusions:** It observed more frequency of biopsies without a Squamous Intraepithelial Lesion in the high oncogenic risk HPV group, for that we propose to use Hybrid Capture as a complement to the screening program, for a better coverage of the most risk patients.

Keywords: Human Papiloma Virus, Cervical Dysplasia, Hybrid capture.

¹Estudiantes 7º Año Medicina de la Facultad de Medicina Universidad de Valparaíso. Chile
²Especialista en Anatomía Patológica. Docente Cátedra de Anatomía Patológica Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Naval Almirante Nef Viña del Mar.

Correo: andrea.verdessi@gmail.com

Manuscrito recibido el 22 de septiembre de 2006 y aceptado para publicación el 12 de diciembre de 2006

INTRODUCCIÓN

El Cáncer Cérvicouterino (CaCU) es el tercer cáncer más frecuente en los países en vías de desarrollo

(OMS 2005), y cada año se detectan unos 466 mil nuevos casos en el mundo. Dentro de sus factores de riesgo conocidos, el más significativo es la infección por el Virus Papiloma Humano (VPH), especialmente las cepas 16 y 18, consideradas altamente oncogénicas^{1,2,5,7}. Este virus es transmitido por vía sexual, y cuando está en contacto con la zona de transición del epitelio cérvicouterino codifica oncogenes, contribuyendo a la formación del CaCU², estimando una prevalencia global de 99% en las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado¹.

Se han desarrollado estrategias para su prevención primaria, centrada principalmente en reducir los factores de riesgo, como promover estilos de vida saludables, abandono del tabaco y adopción de conductas sexuales seguras.

Sin embargo, el diagnóstico precoz ha sido la intervención sanitaria más eficiente y costo-efectiva a nivel mundial¹⁴, mediante el tamizaje de pacientes de riesgo para detectar anomalías celulares en el cuello uterino. El método más utilizado es la citología cervical o Papanicolaou (PAP), cuya eficacia es limitada por la calidad de la obtención e interpretación de la muestra, por lo que su principal beneficio es su bajo costo y fácil realización¹.

En Chile, el tamizaje para CaCU se realiza desde los años 60, y actualmente su prevención, diagnóstico y tratamiento está incluido en las Garantías Explícitas en Salud del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL). La toma de PAP se realiza cada 3 años y está focalizado a mujeres entre 25 y 64 años. La cobertura de mujeres beneficiarias del sistema público de salud ha aumentado de 26% a 66% entre los años 1990 y 2003, respectivamente, con una disminución de la mortalidad de una tasa de 11,9 en 1990 a 8,0 por 100.000 mujeres en 2002, y una supervivencia a 5 años de 91,5% en los cánceres localizados y un 12,6% con cáncer invasivo¹⁴.

En los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas de detección como la citología de base líquida, capturas híbridas virales y reacción en cadenas de polimerasa (PCR), que es actualmente el método más sensible y específico, pero con costo muy elevado, siendo utilizado sólo para investigación, existiendo múltiples estudios que han comparado los distintos métodos entre sí.

El Hospital Naval Almirante Nef de Viña de Mar es

un hospital de la Armada de Chile, semiprivado, que posee Consultorios de Atención Primaria adosados para la población general. En ellos se realiza el tamizaje con PAP según corresponde a la Guía Clínica del MINSAL. Si se detecta alguna anomalía citológica, se deriva a la paciente al Policlínico de Patología Cervical del mismo Hospital, para realización de colposcopia y biopsia de cuello uterino, siendo analizado posteriormente en el Servicio de Anatomía Patológica, donde se cuenta con una disponibilidad limitada de Capturas Híbridas tipo I en tubos (test de hibridización en solución con señal de amplificación), que pesquisa diferencialmente a las cepas virales de alto riesgo oncogénico (16, 18) y las de bajo riesgo oncogénico.

Frente a esta información disponible, planteamos como objetivo describir la relación entre las alteraciones celulares cervicales pesquisadas en la biopsia y la infección por VPH según el grado de Lesión IntraEpitelial (LIE) presente y según el riesgo oncogénico de la o las cepas infectantes en la muestra, medidos mediante la Captura Híbrida I.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo de tipo transversal, con recopilación mediante muestreo estratificado de 274 resultados de biopsias de cuello uterino de pacientes del Hospital Naval Almirante Nef de Viña del Mar, con el diagnóstico histológico de infección por VPH, realizados entre enero de 2003 y septiembre de 2005. De éstos, 103 pacientes presentaban concomitantemente resultados de Captura Híbrida I, realizados en la misma fecha.

En pacientes con más de una biopsia se consideró el resultado de la Lesión Intraepitelial (LIE) más avanzada.

Biopsia y Captura Híbrida de la misma paciente deben estar espaciadas a lo más por 6 meses.

Capturas Híbridas con presencia concomitante de cepas de alto y bajo riesgo, se consideraron como de alto riesgo oncogénico.

Para la recolección de datos se usó el programa Microsoft Excel donde se registró lo siguiente: nombre del paciente, edad, fecha de biopsia, diagnóstico histológico, disponibilidad de captura híbrida y su resultado. En cuanto al análisis de datos, se rea-

lizó el cálculo de prevalencia de lesiones intraepiteliales en el grupo de estudio, determinándose su distribución en sus distintos grados [LIE I, LIE II, LIE III (dividido en LIE avanzada y Carcinoma in situ)] y su distribución por edad, utilizando porcentajes. Además se calculó la distribución de distintos grados de LIE según riesgo oncogénico informado en la Captura Híbrida I, mediante porcentajes, en los casos en que hubo disponibilidad de información.

RESULTADOS

La prevalencia de Lesión Intraepitelial en mujeres portadoras de VPH fue de 45,25% (124/274), presentando un rango de edad entre 16 y 72 años. En relación con la distribución de los grados de lesión intraepitelial, se observó que la LIE I presenta la mayor frecuencia (48.28%), seguido de la LIE II (27.8%), seguido de LIE III (31.08%). La LIE I tiene su máxima expresión en las mujeres portadoras de VPH entre los 20-34 años en forma ascendente, mientras que alrededor del 50 % del total de LIE III se distribuye entre los 25-34 años, siendo el 12.26% del total de lesiones intraepiteliales (Tabla 1).

En las mujeres portadoras de VPH menores de 30 años, presentan la más alta prevalencia (56,32%) de cualquier grado de LIE. En el rango de los 15 a 29 años, las LIE superan a las muestras sin LIE,

Tabla 2. Prevalencia de LIE en mujeres portadoras de VPH según edades. Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar. Ene 2003 – Sept. 2005.

Edad	Sin Displasia	LIE	Prevalencia LIE
15 - 29	38	49	56,32%
30 - 44	71	55	43,65%
45 - 59	31	14	31,11%
60 ó más	10	4	28,57%
Total	150	122	44.8%

invirtiéndose esta relación a medida que avanza la edad. (Tabla 2).

Los tres resultados de biopsias que disponían de Captura Híbrida I. Al analizar los datos se observó que desde el año 2004 sólo se realizaron capturas para cepas de alto riesgo oncogénico, por esta razón se dividió a los grupos de estudio en Alto Riesgo Positivo (cepas de alto riesgo oncogénico) y Alto Riesgo Negativo (considerando cepas de bajo riesgo oncogénico y resultados negativos).

El grupo de Alto Riesgo Positivo supera el 60%, destacando que un 60% de éstos no presentan lesión intraepitelial, mientras que LIE III sólo representa cerca del 12%.

En el grupo de Alto Riesgo Negativo, el 80% no presenta LIE, con un 18% de LIE I. Se presentó 1 caso de Carcinoma in situ en este grupo. (Tabla 3).

DISCUSIÓN

De la totalidad de los casos estudiados, alrededor del 50% presentó algún grado de lesión intraepitelial, lo que nos indica que al momento de la realización

Tabla 1. Distribución de LIE en mujeres portadoras de VPH según edades Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar. Ene 2003 – Sept. 2005.

Edad	*LIE I	*LIE II	LIE III
• 15 -19	2 (1,63%)	0	0
• 20-24	10 (8,19%)	8 (6,55%)	1 (0,81%)
• 25-29	9 (7,37%)	11 (9,01%)	8 (6,54%)
• 30-34	13 (10,65%)	3 (2,45%)	7 (5,72%)
• 35-39	7 (5,73%)	2 (1,63%)	5 (4,08%)
• 40-44	8 (6,55%)	5 (4,09%)	5 (4,18%)
• 45-49	5 (4,09%)	1 (0,81%)	1 (0,81%)
• 50-54	2 (1,63%)	0	0
• 55-59	1 (0,81%)	2 (1,63%)	1 (0,81%)
• 60-64	0	0	0
• 65 ó +	2 (1,63%)	2 (1,63%)	0
Total	59 (48,28%)	34 (27,80%)	29 (23,72%)

* en las categorías LIE I y LIE II no se incluyeron 2 casos por no contar con la información de la edad.
n = 122.

Tabla 3.- Distribución de LIE en mujeres portadoras de VPH según cepas virales de alto y/o bajo riesgo oncogénico medido por Captura Híbrida tipo I. Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar. Ene 2003 – Sept. 2005.

	Alto Riesgo Positivo	Alto Riesgo Negativo
• Sin LIE	37 (35,92%)	33 (32,03%)
• LIE I	12 (11,65%)	7 (6,79%)
• LIE II	6 (5,58%)	0
• LIE III	7 (6,79%)	1 (0,97%)
Total	62 (61,19%)	41 (39,8%)

de la biopsia ya existía algún daño viral en el epitelio cervicouterino, por lo cual estas pacientes se derivan inmediatamente para tratamiento excisional o quirúrgico¹⁴.

Se destaca la alta prevalencia de los LIE (56,32%) en las pacientes menores de 30 años, quienes en la práctica no son totalmente cubiertas por los programas de tamizaje, en que el grupo de riesgo se estableció entre los 25 y 64 años. Si se analizan los factores de riesgo descritos para CaCU, se establece al inicio precoz de la vida sexual y a las múltiples parejas sexuales como indicadores de riesgo de infección por VPH^{1,2,3}, por lo tanto, para un mayor impacto en el programa de tamizaje podría existir una asociación entre los programas de salud del adolescente y el de tamizaje para CaCU, con el fin de realizar una derivación oportuna de la adolescente cuando inicie su vida sexual, y así realizar educación, planificación familiar y pesquisa de conductas de riesgo y enfermedades de transmisión sexual, por parte de profesionales adecuados.

La mayor frecuencia de LIE de bajo grado histológico en pacientes menores de 30 años se puede explicar por la historia natural de la enfermedad, en que las lesiones intraepiteliales presentan tres tipos de comportamiento, probablemente según el estado inmunológico: presentar una regresión total o parcial de la lesión, mantenerse estable durante varios años, o progresar hasta ser de alto grado histológico, con mayor probabilidad de presentar cáncer invasivo¹³. Por lo tanto, es fundamental que a estas pacientes se les realicen controles más estrictos, aunque en la práctica, se tratan inmediatamente luego del diagnóstico histológico de LIE, independiente de su nivel.

En diversos estudios internacionales se ha demostrado que la realización de métodos alternativos de pesquisa de VPH y sus cepas infectantes aumenta la sensibilidad y especificidad del tamizaje^{6-9,12}. Según nuestro estudio, del total de biopsias con Captura Híbrida concomitante se demostró en el 60% la existencia de por lo menos una cepa viral de alto riesgo oncogénico, y de éstos, casi el 80% no presentó lesión intraepitelial, lo cual nos manifiesta una situación de riesgo, ya que está demostrado que las cepas virales de alto riesgo oncogénico, como las cepas 16 y 18, presenta un comportamiento más agre-

sivo hacia el alto grado histológico e invasividad del epitelio cervicouterino y en un tiempo menor⁵, por lo tanto, según la Guía Clínica del MINSAL¹⁴, estas pacientes sin LIE deben repetir el PAP cada 3 años, lo cual la expone fuertemente a desarrollar lesiones intraepiteliales de distinto grado, incluso CaCU, dentro de este período, sólo por el hecho de presentar una cepa de riesgo oncogénico alto, resultando ser en estos casos ineficiente el programa de tamizaje.

Recomendamos aumentar el rango de edad de las mujeres beneficiarias del programa de tamizaje con cobertura desde el inicio de la vida sexual, tanto para la prevención primaria como la secundaria. Asimismo, complementar el programa de tamizaje con métodos alternativos como la Captura Híbrida, a fin de efectuar una mejor pesquisa de las pacientes de riesgo, y secundariamente, realizar un seguimiento y tratamiento adecuado.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Forbes C, Jepson R, Martin-Hirsch P. Intervenciones para estimular la participación de las mujeres en el cribaje de cáncer cervicouterino (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
2. Shepherd J, Weston R, Peersman G, Napuli IZ. Intervenciones para la prevención del cáncer cervical mediante modificaciones de la conducta y estilos de vida sexuales (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
3. The probability for a Pap test to be abnormal is directly proportional to HPV viral load: results from a Swiss study comparing HPV testing and liquid-based cytology to detect cervical cancer precursors in 13,842 women. Bigras G, de Marval F. British journal of cancer. 2005 Sep. Volume 93. Issue 5. Pages 575-81
4. Visual inspection with acetic acid and cytology as screening methods for cervical lesions in Cameroon. Doh AS, Nkele NN, Achu P, Essimbi F, Essame O, Nkegoum B. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2005 May. Volume 89. Issue 2. Pages 167-73.
5. Human papilloma virus type 16 infection and the early onset of cervical cancer. Karube A, Sasaki M, Tanaka H, Nakagome O, Dahiya R, Fujimoto S, Tanaka T. Biochemical and biophysical research communications. 2004 Oct. Volume 323. Issue 2. Pages 621-4.
6. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. Petry KU, Menton S, Menton M, van Loenen-Frosch F, de Carvalho Gomes H, Holz B, Schopp B, Garbrecht-Buettner S, Davies P, Boehmer G, van den Akker E, Iftner T. British journal of cancer. 2003 May. Volume 88. Issue 10. Pages 1570-7.
7. Comparison of self-collected vaginal, vulvar and urine samples with physician-collected cervical samples for human papillomavirus testing to detect high-grade squamous intraepithelial lesions. Sellors JW, Lorincz AT, Mahony JB, Mielzynska I, Lytwyn A, Roth P, Howard M, Chong S, Daya D, Chapman W, Chernesky M. CMAJ : Canadian Medical Association journal. 2000. Volume 163. Issue 5. Pages 513-518
8. Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors. Ratnam S, Franco EL, Ferenczy A. Cancer epidemiology, biomarkers



FELSOCEM

- & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2000 Sep. Volume 9. Issue 9. Pages 945-51.
9. Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: Baseline data from a randomized trial. Koutsky LA, Harper DM, Breen N, Rosenthal J, Dunn M, Adriaenza ME, Robinson D. Journal of the National Cancer Institute. 2000. Volume 92. Issue 5. Pages 397-402
 10. Comparison of human papillomavirus DNA testing and repeat Papanicolaou test in women with low-grade cervical cytologic abnormalities: a randomized trial. HPV Effectiveness in Lowgrade Paps (HELP) Study No. 1 Group. Lytwyn A, Sellors JW, Mahony JB, Daya D, Chapman W, Ellis N, Roth P, Lorincz AT, Gafni A. CMAJ : Canadian Medical Association journal. 2000 Sep. Volume 163. Issue 6. Pages 701-7.
 11. Human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in low-resource settings. Kuhn L, Denny L, Pollack A, Lorincz A, Richart RM, Wright TC. Journal of the National Cancer Institute. 2000 May. Volume 92. Issue 10. Pages 818-25.
 12. Hybrid capture II, a new sensitive test for human papillomavirus detection. Comparison with hybrid capture I and PCR results in cervical lesions. Clavel C, Masure M, Putaud I, Thomas K, Bory JP, Gabriel R, Quereux C, Birembaut P. Journal of clinical pathology. 1998 Oct. Volume 51. Issue 10. Pages 737-40.
 13. Acog Practice Bulletin Clinical Management Guidelines For Obstetrician-Gynecologists Number 61. Human Papillomavirus APRIL 2005
 14. Ministerio De Salud De Chile. Guía Clínica Cáncer Cervicouterino 2. 1st Ed. Santiago: Minsal, 2005. Chile