Citología. Virus del papiloma

Una mujer de 64 años se presenta para su examen de rutina. Ella no tiene antecedentes médicos ni quirúrgicos pertinentes. Ha sido sexualmente activa con un compañero masculino durante los últimos diez años. Usa una crema de estrógeno vaginal dos veces por semana y fuma aproximadamente dos paquetes de cigarrillos por semana.

Su prueba de Papanicolaou hace dos años no mostró anomalías epiteliales, pero fue positiva para el virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH, no 16/18). Ella regresó para una prueba de Papanicolaou de control un año después que mostró los mismos hallazgos. Se sometió a una colposcopia con legrado endocervical, ambos negativos.

Su prueba de Papanicolaou nuevamente ahora no muestra anomalías epiteliales, pero sigue siendo positiva para VPH. Su vulva se examinó con aumento después de la aplicación de ácido acético, y se realizó una nueva colposcopia. No hubo hallazgos sospechosos.

¿Cómo continuaríamos monitoreando a este paciente?

Comentario

Cuando la prueba de Papanicolaou se introdujo hace 40 años, el cáncer de cuello uterino fue una de las principales causas de muerte por cáncer en las mujeres estadounidenses. La tasa de mortalidad ha disminuido en más del 50% desde entonces, y se esperan nuevas disminuciones con la introducción de las pruebas de VPH y la vacunación. Se estima que en 2017 habrá aproximadamente 12.820 nuevos casos de cáncer de cuello uterino invasivo diagnosticado y 4.210 muertes por la enfermedad.[1]

Hay aproximadamente 6.2 millones de nuevas infecciones por VPH en los Estados Unidos cada año, y 20 millones de personas están actualmente infectadas.[2] La prevalencia varía según la edad y es más alta para las mujeres jóvenes, de modo que a la edad de 50 años, el 80% de las mujeres sexualmente activas tendrán una infección genital por VPH. La infección persistente con genotipos de VPH de alto riesgo (FC) causa células escamosas cervicales carcinoma y adenocarcinoma. Estos catorce genotipos de VPH se han identificado como tipos oncogénicos: 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68,[3]. La infección con un tipo de VPH no previene la infección con otro tipo de VPH al mismo tiempo o en el futuro.

De los millones de mujeres expuestas, solo un pequeño número desarrollará lesiones de alto grado y cáncer. El modelo actual es que la infección con el VPH es transitoria o persistente, y la infección persistente es el principal factor de riesgo para el cáncer de cuello uterino. La persistencia del VPH a uno y dos años predice fuertemente el riesgo posterior de lesiones de alto grado, independientemente de la edad.

No se comprende completamente qué infecciones persistirán, pero el genotipo del VPH parece ser el factor más importante. El tipo 16 persiste por más tiempo y es responsable del 55% al 60% de los casos de cáncer de cuello uterino, y el tipo 18 representa el 10% al 15% de los casos.[4] Los factores que aumentan el riesgo de enfermedad persistente incluyen el uso de tabaco, un compromiso sistema inmune y HIV.

En 2012, las pautas de consenso de la Sociedad Estadounidense de Colposcopia y Patología Cervical, en colaboración con otras organizaciones múltiples, desarrollaron *algoritmos para el seguimiento, basados en el riesgo a cinco años de una lesión de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) 3+, utilizando el principio «gestión igual para riesgos iguales»: si el riesgo es mayor al 5%, colposcopia; 2% a 5%, repita la prueba en 6 a 12 meses; 0.1% a 2%, repita la prueba en tres años; y menos de 0.1%, repetir la prueba en 5 años.*[5,6]

Las pautas actuales para mujeres con resultados VHP positivas, citología-negativos, recomiendan un co-test de repetición de 1 año, y si los

resultados de las pruebas de VPH siguen siendo positivos o los resultados de Pap. progresan a células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) o peor, se recomienda una colposcopia. Si la repetición de los resultados de la prueba de Papanicolaou y VPH es negativa, se recomienda una cita de tres años. Si el resultado de la prueba del VPH 16/18 es positivo, se recomienda una colposcopia inmediata debido al mayor riesgo de NIC 3+ en los próximos años. Las mujeres con citología normal y una única prueba de VPH positiva para la FC tienen un riesgo del 2.2% al 6.1% de NIC 2+; la mayoría de estas son infecciones transitorias.[6]

Un estudio encontró que las *tasas de incidencia acumuladas a diez años de CIN 3+ fueron del 17.2% en mujeres que eran positivas para el VPH 16; 13.6 en mujeres que fueron positivas para el VPH 18; y 3% para los tipos de VPH que no son 16/18 HR.*[7]

Un estudio de 2013 abordó el riesgo a cinco años de NIC 3+ y cáncer de cuello uterino en mujeres con prueba de Papanicolau y VPH positiva, porque el manejo óptimo está incompletamente establecido.[8] En 32.374 mujeres de 30 a 64 años, el 3,6% tenía una prueba de Papanicolaou negativa y una prueba de VPH positiva. El riesgo a cinco años de desarrollar CIN 3+ fue 4.5% y el riesgo de cáncer a cinco años fue 0.34%. La mitad de los casos fueron adenocarcinoma.

En general, el 47% de las mujeres se mantuvieron positivas en el retorno de un año y fueron remitidas a colposcopia, y las que resultaron negativas para el VPH y prueba de Papanicolau, regresaron a la evaluación de tres años. No se recomendó un tamizaje de cinco años después del hallazgo de que las mujeres con un resultado positivo de prueba de Papanicolaou positivo al VPH, seguido de un resultado de prueba de Papanicolaou negativo a VPH, tenían un riesgo de NIC 3+ a los cinco años del 2,9%. Los investigadores concluyeron que el manejo óptimo no es simple y que la incorporación del genotipado del VPH justifica un mayor examen. No diferenciaron en su análisis entre VPH 16/18 y genotipos VPH no 16/18 HR.

Un estudio de 2010 informó que un resultado positivo de VPH no 16/18 aumenta el riesgo relativo de 15.8 para el carcinoma *in situ* y 16.9 para el carcinoma de células escamosas, examinado en un período de treinta años.[9] Una vez que una mujer ha sido derivada a colposcopia, y es adecuada, el riesgo de CIN 3+ se redujo a 50% a 70%; por lo tanto, se recomienda repetir las pruebas de VPH o de Papanicolaou a intervalos de 12 meses (comunicación personal con el Dr. Mark Stoler, profesor de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Virginia, 21 de febrero de 2017). Los resultados positivos persistentes justifican una colposcopia repetida del cuello uterino y la vagina por la preocupación de una NIC 3 oculta, un adenocarcinoma *in situ* o una neoplasia intraepitelial vaginal[3].

En las mujeres de mayor edad, el VPH positivo persistente no 16/18 es más predictivo de la presencia de la enfermedad, porque la colposcopia es más a menudo inadecuada, y las lesiones ocultas vaginales son más comunes. Algunos pacientes se sienten frustrados después de varias colposcopias, y se les puede ofrecer la opción de extirpación, generalmente un procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa y, con menos frecuencia, una histerectomía.

El diagnóstico de VPH y colposcopias repetidas son estresantes y, a menudo, dolorosas en una mujer posmenopáusica. Si se agrega estrógeno vaginal, ospemifeno o, de ser posible, dehidroepiandrosterona intravaginal, si es necesario, la prueba de Papanicolaou y los procedimientos posteriores pueden ser menos dolorosos.

Específico a este caso, es importante tener en cuenta la edad, ya que la prevalencia generalmente disminuye con el tiempo. Es importante observar los factores de riesgo para VPH positivo persistente y recomendarle dejar de fumar a la mujer.

Sabiendo que solo la citología es menos sensible, la cobertura de Medicare de una prueba de Papanicolaou está disponible. Medicare cubre (algo similar en la EPSs en Colombia, nota del ed) la prueba de Papanicolaou (no la prueba de VPH) para las mujeres que no están en edad fértil, si ella tiene al menos uno de los factores de alto riesgo para el cáncer cervical y vaginal: inicio de actividad sexual cuando es menor de 16 años; cinco o más parejas sexuales de por vida; un historial de enfermedades de transmisión sexual, incluido el VPH y/o el VIH; menos de 3 pruebas

negativas o cualquier prueba de Papanicolaou dentro de los siete años; o exposición a dietilestilbestrol. Se le pueden ofrecer pruebas para el VPH HR después de revisar los riesgos y beneficios individuales, entendiendo que puede incurrir en gastos de su bolsillo.

Una vigilancia 2016, epidemiología y resultados finales (SEER) - análisis de Medicare descubrió que una mujer de 65 años o más que se hizo la prueba de Papanicolaou durante la fase preinvasiva detectable de dos a siete años se asoció negativamente con el desarrollo de cáncer invasivo de cuello uterino[10].

Varias razones por las que las mujeres pueden tener cáncer de cuello uterino en edades avanzadas incluyen una posible expresión aumentada de VPH, reactivación del VPH en mujeres con más de cinco parejas sexuales y un aumento en la prevalencia del VPH a medida que las mujeres de la revolución sexual alcanzan edades mayores. Además, puede haber pérdida de la función inmune y nuevas parejas sexuales.

A medida que nuestro conocimiento y comprensión del VPH mejora, las recomendaciones para «una administración igualitaria para riesgos iguales» pueden cambiar.

En este caso, recomendaría la colposcopia inicial del cuello uterino, la vagina y el curetaje endocervical extenso para el VPH 16 y 18. Si es negativo para los tipos de VPH 16/18, entonces continuaría anualmente con la prueba de Papanicolau y VPH, con colposcopia intermitente según corresponda.

Referencias

1. American Cancer Society. *What Are the Key Statistics About Cervical Cancer?* www.cancer.org/cancer/ cervical-cancer/about/key-statistics.html. Last revised January 5, 2017. Accessed March 17, 2017.
2. Association of Reproductive Health Professionals. *Managing HPV: A New Era in Patient Care*. www.arhp.org/Publications-and-Resources/Quick-Reference-Guide-for-Clinicians/Managing-HPV. May 2013. Accessed March 17, 2017.
3. Chandra R. Relevance of persistent infection with high-risk HPV genotypes in cervical cancer progression. *MLO Med Lab Obs*. 2013;45(10): 40, 42, 44.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 140: management of abnormal cervical cancer screening test results and cervical cancer precursors. *Obstet Gynecol.* 2013;122(6):1338-1367.
5. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Benchmarking CIN 3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap contesting into cervical screening and management guidelines. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17(5 suppl 1):S28-S35.
6. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al; 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(3):S1-S27.
7. Khan MJ, Castile PE, Lorincz AT, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(14):1072-1079.
8. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Five-year risk of CIN 3+ and cervical cancer among women who test Pap-negative but are HPV-positive. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17(5 suppl 1):S56-S63.
9. Sundström K, Eloranta S, Sparén P, et al. Prospective study of human papillomavirus (HPV) types, HPV persistence, and risk of squamous cell carcinoma of the cervix. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(10):2469-2478.
10. Rosenblatt KA, Osterbur EF, Douglas JA. Case-control study of cervical cancer and gynecologic screening: a SEER-Medicare analysis. *Gynecol Oncol*. 2016;142(3):395-400.

Carolyn S Wilson, MD
Midlife Health
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Virginia
Health System
Charlottesville, Virginia

Conflicto de intereses

No declara conflicto de intereses.