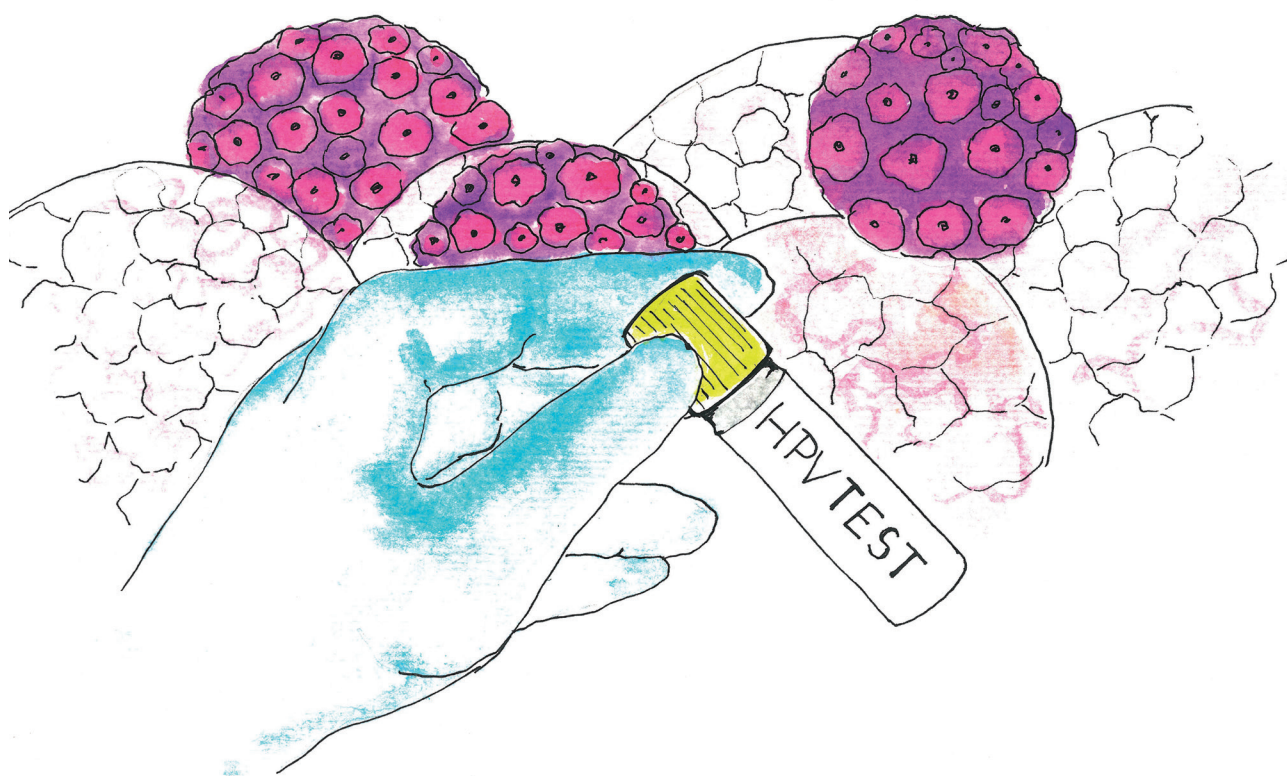


Todo lo que necesitas saber sobre las pruebas del virus del papiloma humano

¡La mayoría de los cánceres de cuello uterino pueden prevenirse
mediante el cribado y la vacunación!



Índice

¿Qué es el VPH?	3
El papel del VPH en las lesiones precancerosas y en el cáncer de cérvix	4
Importancia de la vacuna contra el VPH	6
La importancia de los programas de detección precoz (cribados)	6
Tipos de cribados	6
Pruebas del VPH	8
Tipos de pruebas del VPH	10
¿Cómo se obtiene la muestra?	12
Resultados posibles de la citología (Diccionario citológico)	13
Bibliografía	14

¿Qué es el VPH?

El virus del papiloma humano, o VPH en siglas, es la infección de transmisión sexual más frecuente.

Se han identificado más de 200 tipos, a los que podemos dividir en tipos de alto y bajo riesgo. Cuando alguno de los tipos de alto riesgo permanece en el cuerpo mucho tiempo - hasta 15 años - se pueden producir lesiones precancerosas e, incluso, cáncer de cérvix.

EL VPH se transmite, sobre todo, aunque no exclusivamente, mediante las relaciones sexuales y puede afectar tanto a hombres como a mujeres. Por lo tanto, el VPH es el responsable de una proporción considerable de cánceres genitales, anales y orofaríngeos de ambos sexos.

**¡Ser portadora del VPH no es ninguna deshonra,
sólo es un factor de riesgo!**

¡Tener el VPH no es lo mismo que tener cáncer!

**El cáncer es una complicación rara,
aunque peligrosa del VPH.**

El papel del VPH en las lesiones precancerosas y en el cáncer de cérvix

Saber más sobre el VPH es esencial para todos. La detección precoz de la infección puede darnos la oportunidad de prevenir el cáncer. Cuando nos infectamos con el VPH no lo solemos notar, casi nunca produce síntomas.

Hay dos tipos de epitelio en el cuello uterino (está en el extremo superior de la vagina), el escamoso y el glandular. El lugar donde ambos epitelios se encuentran se denomina zona de transformación y es el sitio en el que el VPH se encuentra más cómodo. Hay una “lucha” en el punto de encuentro entre ambos epitelios y el virus se aprovecha de ello, asentándose ahí.

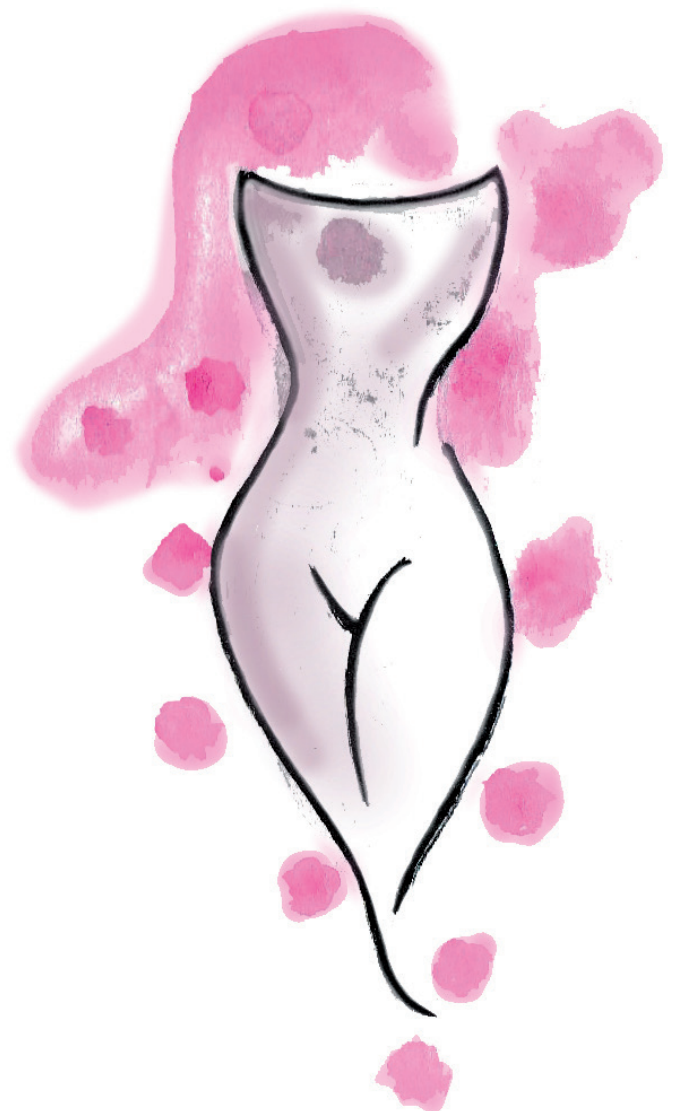
Hay dos tipos de infección por VPH:

- **Transitoria** – la infección viral se vence de forma espontánea con el tiempo.
- **Transformadora** – la infección tiene la capacidad de derivar en un tumor.

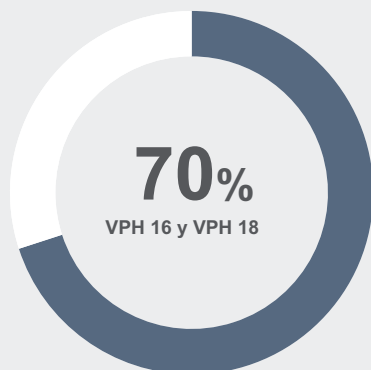
El sistema inmune suele luchar contra el virus; sin embargo, en algunos casos, nuestras defensas no pueden librarse del VPH, aunque nuestro cuerpo no nos manda señales de alarma.

El virus puede acceder sólo a las partes más superficiales de nuestro cuerpo, sin pasar a la sangre. Nuestras defensas pueden, en ciertos casos, librarse de la infección, pero la protección contra el virus no dura demasiado. Nos podemos reinfectar muchas veces con el mismo virus.

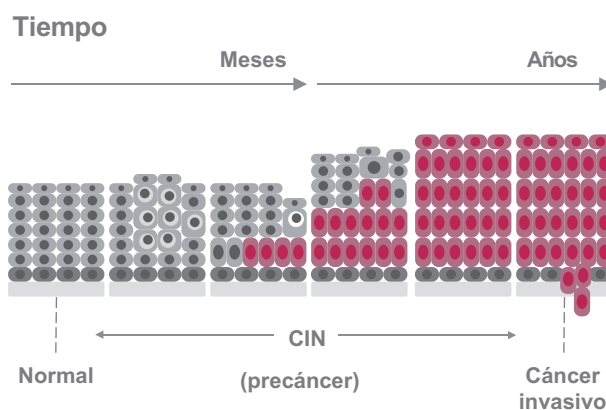
Cuando el virus reside en el cuerpo, transforma sus células y, con el transcurso de años, puede producir lesiones precancerosas. En esta etapa, la proliferación de células anormales ya ha empezado, pero aún no es cáncer (infección transformadora).



De los más de 150 tipos de virus del papiloma humano (VPH): los genotipos 16 y 18 causan aproximadamente el 70% de casos de cáncer de cérvix



A lo largo del tiempo, la infección por el VPH puede progresar a enfermedad del cuello uterino.



Los programas de cribado pueden detectar estas lesiones antes de que progresen a cáncer. Con una pequeña cirugía denominada conización (extirpación de un fragmento de cuello uterino en forma de cono, así también eliminaremos el tejido infectado), estas lesiones preinvasoras pueden resolverse en esta fase precoz.

Como la infección no produce síntomas, en ausencia de programas de cribado, estas infecciones transformadoras no se pueden detectar y, eventualmente, resultarán en un cáncer.

El cáncer de cuello uterino se puede prevenir mediante la vacunación contra el VPH y los programas de detección precoz o cribado



La importancia de la vacuna contra el VPH

El rol de la vacuna contra el VPH es enseñar al sistema inmune a prevenir las infecciones antes de que nos exponamos al VPH por primera vez en nuestra vida. Esto es la prevención primaria del cáncer cervical.

Para más información sobre la vacuna contra el VPH, lean el folleto de ENGAGe sobre la vacuna anti-VPH.

La importancia de los cribados o programas de detección precoz

El objetivo de los cribados es hallar el virus o las lesiones preinvasoras a tiempo, de forma que o no haya que operar o, si hace falta hacerlo, podamos realizar el procedimiento más sencillo que sea posible. Los programas de detección precoz y los tratamientos para las lesiones precancerosas son la prevención secundaria.

Tipos de cribado

¿Por qué hablamos de tipos de cribado en plural?

Porque disponemos de 3 tipos de cribado:

1. Citología o prueba de Papanicolaou: nos informa de si hay lesiones en el cuello uterino. Las lesiones posibles son una inflamación, causada por bacterias u hongos, o algo más importante. La muestra se obtiene mediante un dispositivo que recoge células del cuello uterino y éstas se evalúan en un laboratorio donde trabajan patólogos y citotécnicos. Si se aprecian células anormales, se indica una biopsia para confirmarlo. Esta prueba no puede, por sí misma, diagnosticar un cáncer.

2. Prueba del VPH: nos informa sobre si tenemos el virus del papiloma en nuestro cuello uterino. Hay varias compañías que ofrecen diferentes tipos de pruebas de VPH. Algunas indican si hay infección o no (VPH de alto riesgo positivo o negativo), mientras que otras detectan los dos tipos más importantes de alto riesgo (tipos 16 y 18) y otras todos los tipos de VPH.

Ninguna de estas pruebas puede confirmar si una tiene cáncer o no.

3. Autotoma para VPH: se la puede realizar usted misma en casa y después mandarla directamente al laboratorio. Los resultados del test se envían a la paciente, quien contacta con su ginecólogo si es positivo. Se está investigando mucho en este aspecto, y puede ocurrir en el futuro que haya pruebas que utilicen orina o sangre en lugar de flujo vaginal.





Lamentablemente, muchas mujeres no se someten a las pruebas de diagnóstico precoz, lo que aumenta su riesgo de no detectar un cáncer a tiempo.

Por otra parte, puede ocurrir que alguien se haga sus controles de forma regular, obtenga resultados negativos (o normales) y, aun así, desarrolle un cáncer. Ello ocurre de vez en cuando. Puede haber varias causas: precisión, calidad, sensibilidad de las pruebas utilizadas; fase del ciclo menstrual; extensión de la zona de transformación; la cantidad de moco presente en las muestras; o las personas que hacen la toma de la muestra y analizan los resultados. Estas causas son de especial aplicación a las citologías, y resultan en valores bajos de sensibilidad (detección) para el cáncer. Al contrario, las pruebas de VPH, que detectan el ADN viral, tienen menos resultados negativos falsos y pueden detectar más cánceres que el cribado.

Los conceptos científicos de sensibilidad y especificidad explican cómo esto puede ocurrir.

■ **Especificidad:** es la probabilidad de que el resultado de una prueba diagnóstica sea negativo en una paciente que no padece la enfermedad que buscamos. La especificidad, por tanto, mide con cuánto acierto la prueba identifica aquellas personas que tienen un resultado verdadero negativo.

Una prueba que es específica no nos da un resultado positivo cuando éste debería ser negativo.

■ **Sensibilidad:** es la probabilidad de que una prueba diagnóstica sea positiva (o anormal) en una paciente con la enfermedad. La sensibilidad mide con cuánto acierto una prueba detecta la presencia de enfermedad.

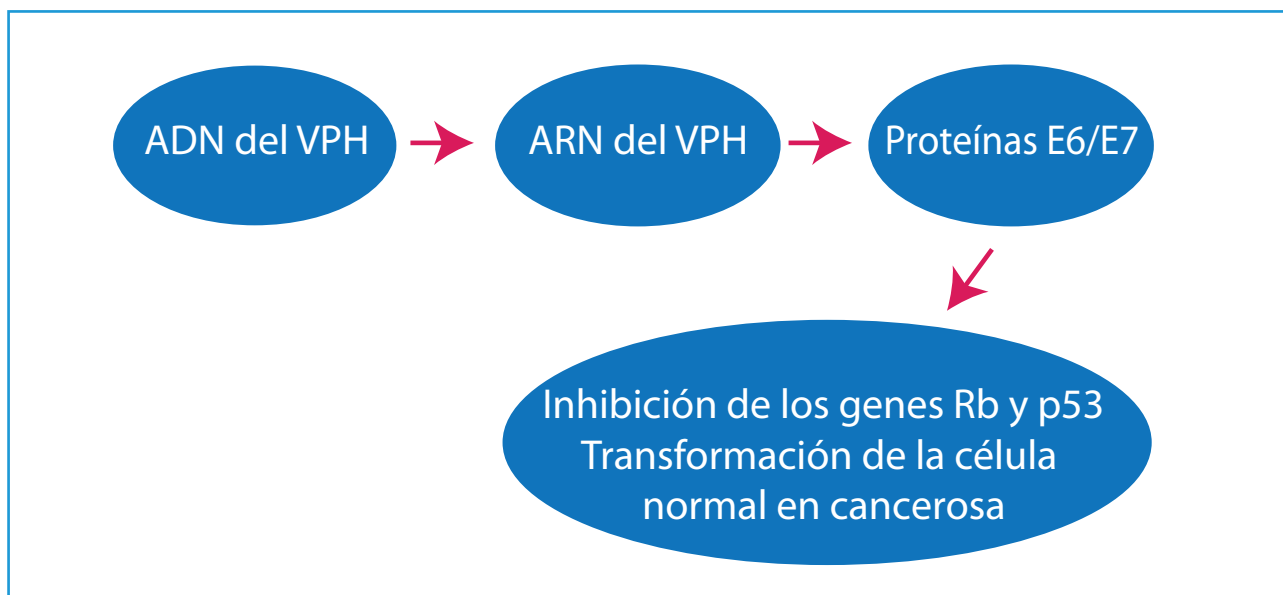
Una prueba sensible nos informa con un alto nivel de certidumbre que una persona tiene una lesión o un cáncer.

Las pruebas pueden variar en sensibilidad y especificidad.

La citología tiene una sensibilidad aproximada del 60-70%. Ello significa que, con una citología, el 30-40% de las anomalías nos pasan por alto. Aun con todo, este procedimiento tiene su validez, puesto que puede detectar aproximadamente el 70% de las anomalías existentes. En cambio, la sensibilidad del test de VPH supera el 90% en la detección del VPH de alto riesgo y de las lesiones preinvasoras. (1)

Tests de VPH

Las pruebas de VPH detectan el material genético del virus (ADN o ARN). Cuando la infección por VPH es transformadora, el ADN del VPH se produce en grandes cantidades. El ADN genera ARN y luego este último actúa como molde de las proteínas E6-E7, que son importantes en el desarrollo del cáncer. En definitiva, el virus primero produce ADN, después ARN, y finalmente las proteínas E6-E7.



Hay pruebas firmes a favor de que las pruebas de cribado que detectan ácidos nucleicos (ADN o ARN) de los VPH oncogénicos son más efectivas para reducir los casos nuevos y la mortalidad causada por este cáncer que el cribado mediante la citología. **(2-4)**

Ello no significa que la citología no sirva, pero ofrecer las pruebas de VPH en primer lugar es lo mejor. Si las pruebas de VPH son positivas, una citología puede contribuir a esclarecer la situación. Ello obedece a que, si la paciente es portadora del VPH, no sabemos si también tiene una lesión cervical de riesgo – la prueba también puede indicar una infección pasajera por el VPH. Una citología puede catalogar las pacientes que tienen VPH y, así, evitar visitas innecesarias al ginecólogo. Para averiguar cuál es el paso siguiente, necesitamos saber si la citología encuentra alguna lesión (CIN1, CIN2, CIN3, HSIL, LSIL, ASCUS, ACG-NOS).

La edad a la que se recomienda iniciar las pruebas de VPH oscila entre los 30 y 35 años, según los países. Conforme a la frecuencia local de cáncer cervical, el cribado puede iniciarse a los 25 años. Ello se debe a que las infecciones por VPH son más frecuentes cuando se tienen menos de 30 años, aunque suelen ser transitorias. Por encima de los 30 años, en la mayoría de los casos, la infección es transformadora, por tanto, la posibilidad de desarrollar un cáncer es superior.

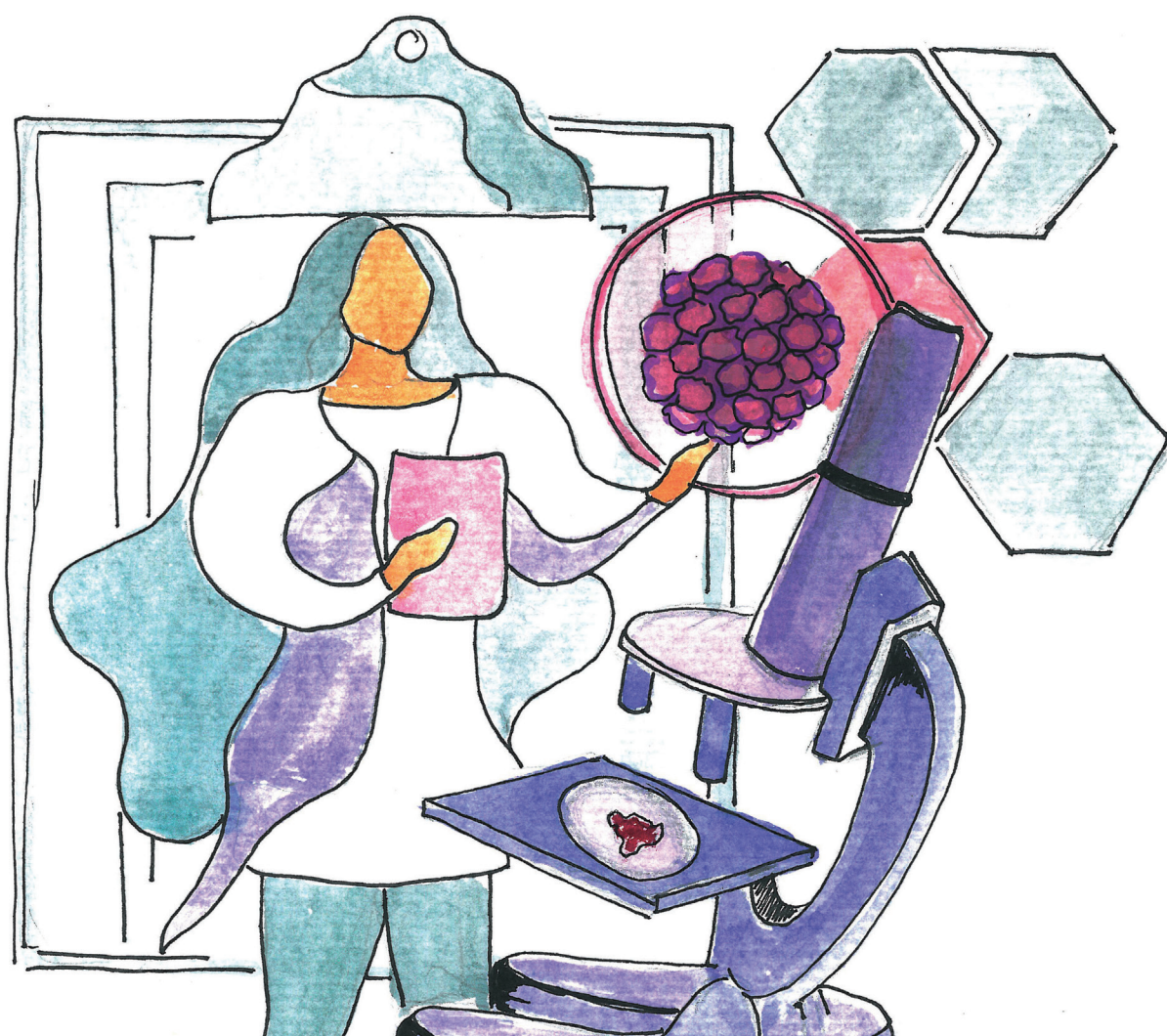
La utilización de la prueba de VPH en los cribados también varía de país a país, aunque todo el mundo se mueve en la misma dirección. Según el criterio de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la primera herramienta de cribado es una prueba de VPH de buena calidad, sobre todo a partir de una edad apropiada. En la práctica, ello se traduce en que las mujeres desde los 30 años deben someterse a un cribado primario con VPH.

Si el test es **NEGATIVO**, la mayoría de las mujeres pueden esperar entre 3 y 5 años antes de realizarse el siguiente. Al fin y al cabo, ninguna infección por VPH tiene el potencial de desarrollar una lesión en el plazo mencionado.

Si el test es **POSITIVO**, no sabemos si la infección es transitoria o transformadora. Ello se conoce mediante las pruebas de biomarcadores.

Como hemos dicho más arriba, las citologías son las que más se utilizan para este propósito (saber qué mujeres portadoras del VPH necesitan una visita al ginecólogo para realizar una colposcopia). Algunos biomarcadores (pruebas de metilación, tinción dual de p16 y Ki-67, genotipado del VPH y la presencia de algunas proteínas (E6-E7)) se están investigando y pueden usarse para mejorar el triaje con respecto a la citología (conseguir que menos mujeres sean derivadas al ginecólogo y, por tanto, menos mujeres ansiosas por tener un resultado positivo).

Dos proteínas deben destacarse en este proceso: la p53 y la proteína del retinoblastoma (RB). La p53 evita la multiplicación celular descontrolada, mientras que la RB la detiene para controlarla. La proteína viral E6 inhibe la función de la p53, entonces impide que el ciclo celular se pare y, posiblemente, la muerte de las células. La proteína E7 inactiva la del retinoblastoma. El virus causa una multiplicación celular sin control de las células epiteliales y la proliferación del tejido anormal, puesto que el virus persigue multiplicarse mediante la maquinaria de reproducción de nuestras células. (5)



Tipos de pruebas de VPH

Disponemos de varios tipos de pruebas de VPH. Es un campo que evoluciona rápidamente, con muchas compañías lanzando nuevos productos. Ello es beneficioso tanto para hombres como para mujeres.

Pero, ¿son buenas estas pruebas? ¿Podemos confiar en ellas?

En el contexto del cribado basado en el VPH, el uso de pruebas suficientemente validadas es crucial, si queremos asegurarnos de unos resultados de alta calidad.

Como es de suponer, esto no lo decide el público. La ciencia, tal y como lo demuestran los protocolos y guías existentes (aprobación por la FDA (agencia norteamericana de alimentos, medicamentos y productos sanitarios), los protocolos de Meijer o Valgent), siempre es muy cautelosa con estos temas. El grupo de trabajo de Prevención de la ESGO propone, aparte de las dos pruebas que se han establecido de referencia para las más nuevas (HC2 o captura híbrida de segunda generación y la PCR o reacción en cadena de la polimerasa con los cebadores GP5+/6+), otras ocho pruebas que se pueden utilizar en el cribado del cáncer de cérvix (en orden alfabético): (6)

- Alinity m HR HPV Assay [Abbott, Wiesbaden, Alemania]
- Anyplex II HPV HR Detection [Seegene, Seúl, Corea del Sur]
- Cobas 4800 HPV Test [Roche Molecular System, Pleasanton, CA, EE.UU.]
- HPV-Risk Assay [Self-Screen BV, Amsterdam, Holanda]
- Onclarity HPV Assay [BD Diagnostics, Sparks, MD, EE.UU.]
- PapilloCheck HPV-Screening Test [Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania]
- RealTime High Risk HPV Test [Abbott, Wiesbaden, Alemania]
- Xpert HPV [Cepheid, Sunnyvale, CA, EE.UU.]

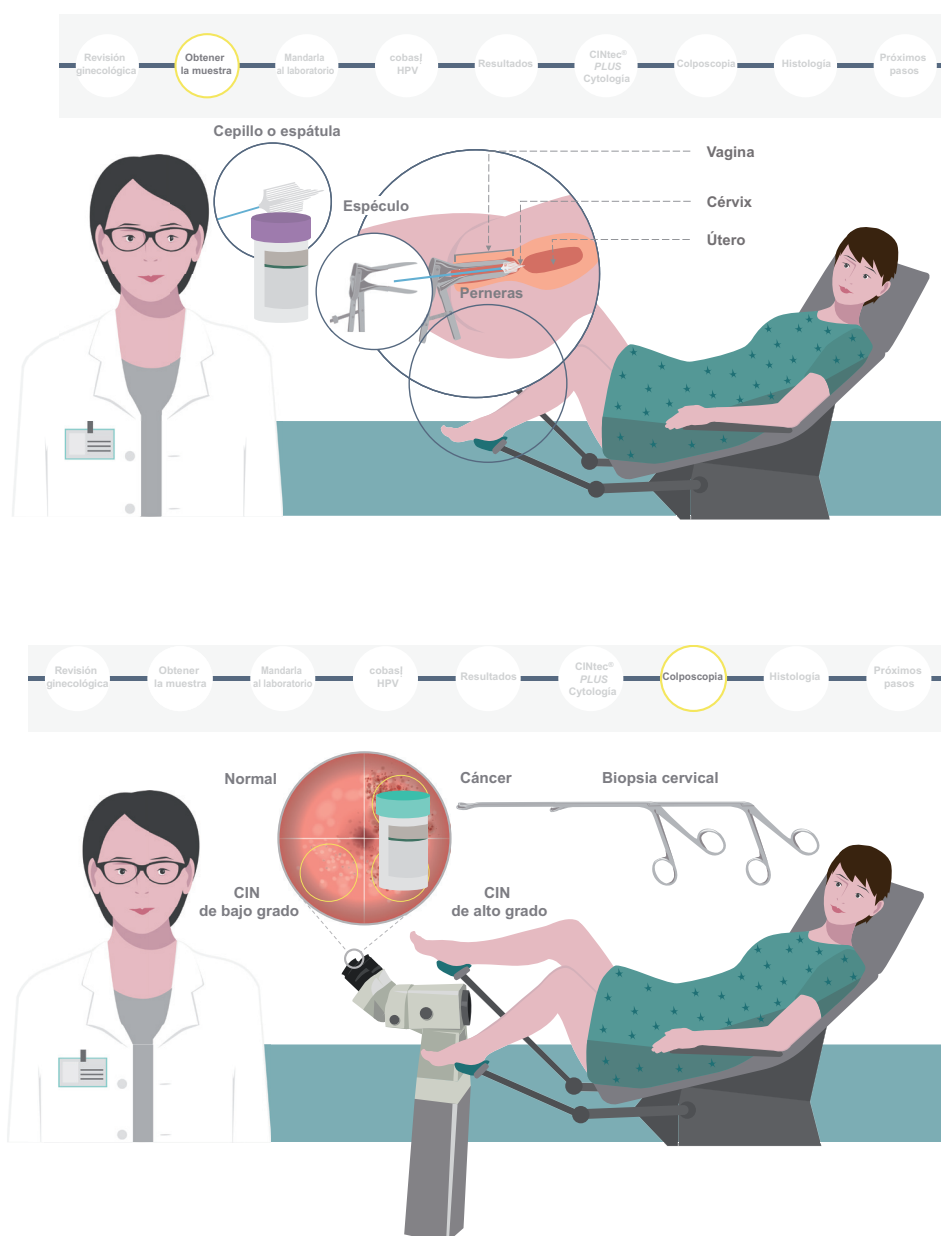
Sin embargo, no hay diferencias clínicamente relevantes entre las pruebas basadas en la detección de ADN o de ARN para el cribado primario del cáncer, según la revisión de la ESGO, con relación a su sensibilidad y su especificidad.

¿Cómo se puede tomar la muestra?

1. Citología – prueba de Papanicolaou

La prueba del VPH se realiza sobre un frotis obtenido por un médico. En cuanto a la muestra, el médico (en algunos países un médico general, un ayudante del médico, una enfermera o un agente de salud) la obtiene a partir del flujo que rodea el cuello uterino y a continuación lo prepara para su estudio citológico. En el laboratorio, un citopatólogo y/o una máquina examinan su muestra. El flujo se puede estudiar de manera convencional (células extendidas sobre un portaobjetos) o en líquido (citología líquida). Esta última modalidad de citología rechaza algunas células que dificultan la interpretación, tal es el caso de la sangre o del moco, y provee a los citopatólogos de extensiones celulares más claras, lo cual facilita su tarea.

El VPH también se puede evaluar a partir de las muestras de la citología líquida (conocido también como VPH réflex). Ello no es posible con los frotis convencionales.

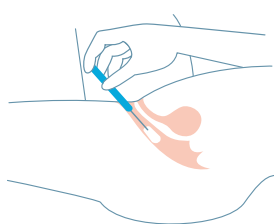


2. Prueba del VPH

3. Autotoma para el VPH

La autotoma de una muestra para el cribado del cáncer de cérvix es realizada por la misma mujer en casa, mediante la introducción de una torunda o un dispositivo análogo en su vagina, tal y como se muestra en la figura de abajo.

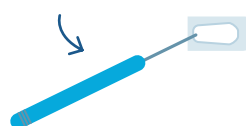
Autotoma de una muestra para el cribado del cáncer cervical mediante la introducción de una torunda en la vagina¹



1. La torunda o el dispositivo se inserta dentro de la vagina y se rota suavemente durante 10-30 segundos.



2. La torunda o el dispositivo se extraen y la punta se deposita en el frasco o tubo de recogida que le habrán proporcionado.



3. El mango del dispositivo o de la torunda se rompe de forma que se separe del cabezal y se desecha.

4. El frasco o tubo de recogida se cierra herméticamente y se etiqueta.



5. La muestra se manda al laboratorio.

Glosario de los resultados de las citologías (Diccionario citológico)

- ASCUS: células escamosas atípicas de significado indeterminado. La apariencia de las células es diferente de la de las células normales, pero no es plenamente anormal.
- ASC-H: células escamosas atípicas sin poderse excluir HSIL.
- LSIL: lesión intraepitelial de bajo grado. Lesión celular escamosa leve.
- HSIL: lesión intraepitelial de alto grado. Lesión celular escamosa severa.
- La lesión CIN1 se ha dejado de considerar precancerosa, pero se recomiendan controles periódicos.
- La CIN2 y la CIN3 son lesiones precancerosas.

Referencias

- (1) Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in general population. *Cochran Database Syst Rev.* 2017. Aug.
- (2-4) 1. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014; 383(9916): 524-32. 2. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012; 30 Suppl 5: F88-F99. 3. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, et al. HPV screening for cervical cancer in Rural India. *NEnglJMed* 2009; 360(14): 1385-94.
- (5) Dr. Edina Lukács, Icó Tóth, *Mallowpacket-HPV Book*, 2020. Budapest, page 19-20.
- (6) 2020 ESGO list of hpv assays that can used for cervical cancer screening, M. Arbyn; M. Gultekin



ENGAGe desea agradecer a los autores, colaboradores y miembros del Grupo Ejecutivo de ENGAGe su disponibilidad constante y su trabajo para poner al día este documento informativo.

ENGAGe quiere expresar su gratitud sincera al autor Icó Tóth (HU), y al Prof. Dr. Murat Gultekin (TR) por la revisión clínica de este documento informativo.

Y a la Prof. Dra. Maria Josep Gibert, ginecóloga, Coordinación Estrategia de Cáncer, Dirección General de Salud Pública, Conselleria de Salut i Consum, Govern de les Illes Balears, España, por la traducción al español.

También agradecemos a Agnes Szuhai y a Roche Diagnostics De Turquía la cesión de las imágenes para este folleto.

Información de contacto de ENGAGe

Página web: <https://engage.esgo.org/>

Correo electrónico: engage@esgo.org

Facebook: <https://www.facebook.com/engage.esgo>

¡ENGAGe recomienda que contacten con su asociación local de pacientes!



