
NUEVAS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN VIRAL

La cobertura de la población en los programas de cribado es el determinante principal de la prevención primaria del cáncer de cérvix.

De entre las mujeres que participan en alguna forma de prevención, la frecuencia de falsos negativos en la citología sigue siendo una de las limitaciones de los programas de cribado y una de las mayores causas de litigio médico. Aproximadamente un tercio de los casos no diagnosticados en cribado rutinario es atribuible a la interpretación, y los dos tercios restantes se atribuyen, por igual, a la toma y preparación de los frotis y al seguimiento inadecuado de los casos identificados. El test de Papanicolaou, basado en citología exfoliativa, ha sido decisivo en reducir la mortalidad por cáncer cervical en los países que lo han aplicado masivamente. En países paradigmáticos, como algunos de los países del norte de Europa, la importante reducción de la mortalidad parece haber encontrado sus límites.

En la mayoría de los países, la cobertura poblacional es muy baja, y el impacto de los programas en reducción de mortalidad por cáncer de cérvix ha sido muy escaso.

De entre las alternativas y complementos propuestos, en diferentes fases de evaluación, cabe citar:

1. Citología en fase líquida: preparación de suspensiones celulares en medio líquido y obtención de láminas monocelulares limpias de residuo y de gru-

mos celulares.

2. Lectura computarizada de los frotis con selección de campos con imágenes sospechosas para revisión profesional.

3. Asociaciones de citología, convencional o líquida, con pruebas de detección del ADN del VPH.

4. Cervicografía, que consiste en la toma de fotografías de aumento del cuello uterino tras aplicación del ácido acético, realizadas de forma sistemática e interpretadas a distancia por lectores especializados.

5. Sonda polar, basada en un emisor/receptor de ondas ópticas y eléctricas capaces de diferenciar tejido normal y neoplásico.

PRUEBAS DE DETECCIÓN DE VPH Y PROGRAMAS DE CRIBADO

La detección viral se ha propuesto, y evaluado parcialmente, como técnica complementaria de diagnóstico en cuatro supuestos:

1. Como método de selección de los diagnósticos citológicos ambiguos, catalogados como anomalías escamosas o glandulares de significado incierto (ASCUS/AGUS).

2. En el control de calidad de los programas de citodiagnóstico.

3. Como técnica de cribado general para poblaciones seleccionadas, en particular para poblaciones de edad media y avanzada.

4. Como técnica de cribado primario en poblaciones con escasa protección por los programas de

cribado citológico.

Algunas de las conclusiones de los estudios comunicados en 1999 y 2000 sugieren que la detección viral es entre un 10 y un 15% más sensible que la citología convencional o la citología experta en la detección de lesiones de alto grado en muestras citológicas, con un primer diagnóstico de ASCUS.

La detección viral y, en particular, la persistencia de la infección en determinaciones repetidas es un factor necesario para la progresión y el mantenimiento de la lesión neoplásica de alto grado. La sensibilidad de la detección viral en programas de cribado es igual o superior a la de la citología convencional, con especificidades menores en los grupos de edad de menos de 30 años. La toma de muestra para la detección viral admite, en algunas circunstancias, la autotoma, por parte de la mujer; esta práctica puede resultar determinante en situaciones de precariedad sanitaria.

La tecnología de detección de ADN viral está estandarizada, altamente automatizada y disponible en versión adecuada para la utilización clínica. Las principales ventajas del sistema podrían resumirse en:

1. Menor dependencia de la calidad de la muestra recogida.
2. Lectura objetiva y cuantitativa de resultados.
3. Facilidad de adaptación al laboratorio clínico.
4. Automatización del proceso.
5. Elevado rendimiento por unidad de persona/tiempo.
6. Alta reproducibilidad entre laboratorios.

Las limitaciones actuales del sistema son esencialmente de coste y las derivadas de la necesidad de modificación de la mayoría de los protocolos actuales de diagnóstico y seguimiento.

La incorporación de las pruebas virológicas representa un progreso tecnológico considerable para los programas de cribado y prevención del cáncer. Supone, además, una adecuación racional de la prevención al progreso conseguido en la comprensión de la etiología de estos tumores y debe ser cuidadosamente considerada por los sistemas sanitarios.

PRUEBAS DE DETECCIÓN DE ANTICUERPOS

La serología del VPH también ha progresado de forma notable, aunque su aplicabilidad clínica es

aún poco evidente. La infección por el VPH es capaz de inducir anticuerpos circulantes y respuesta inmunitaria a escala celular.

En términos generales, se han publicado estudios utilizando tres generaciones de pruebas serológicas:

1. Pruebas basadas en la detección de anticuerpos frente a péptidos de las proteínas del VPH. En especial, se han estudiado péptidos basados en las regiones de E2, E4, L1, L2, E6 y E7 de los VPH tipos 16 y 18. Estos estudios han evaluado la presencia de anticuerpos en series de casos y controles con relación a la detección de ADN viral en la citología.

2. Pruebas basadas en la detección de anticuerpos frente a las proteínas transformadoras E6 y E7, expresadas *in vitro* por transcripción y transducción.

3. Pruebas basadas en estructuras proteicas constituyentes de la cápside viral L1 y L2 desprovistas de ADN (*virus like particles*). Este mismo procedimiento de síntesis es el que ha inspirado algunas de las preparaciones vacunales en experimentación.

La sensibilidad de estas pruebas es baja (en torno al 50-70%) comparada con la de la detección de ADN mediante PCR. No obstante, utilizando pruebas de segunda y tercera generación, la discriminación serológica entre casos de carcinoma invasor y controles es relativamente satisfactoria. La detección de anticuerpos se interpreta como un marcador de exposición persistente al VPH en mujeres normales, y se está evaluando como marcador de diseminación metastásica en pacientes con carcinoma invasor. Por el momento, no se ha precisado la utilidad clínica de esta tecnología.

VACUNAS

La vacunación contra las infecciones por el VPH por los tipos virales más comunes tiene el potencial teórico de prevenir la mayoría de cánceres cervicales en cualquier parte del mundo y, quizá, una fracción indeterminada de otros tumores. Las experiencias en animales indican que vacunas de tipo profiláctico o terapéutico son posibles y efectivas para el virus del papiloma bovino (BPV) y canino (CPV), y las papilomatosis del conejo (CRPV) y del ratón. Esta protección sería operativa tanto frente a la infección provocada como frente a la espontánea, en los modelos canino y bovino. Las experiencias en

- 8 fase I y II en humanos están avanzadas y los grandes estudios en fase III (protección frente a la infección a escala poblacional) deberían empezar en el año 2001. A largo plazo, la profilaxis o la profilaxis asociada a la inmunoterapia deberían ofrecer posibilidades de prevención real para las mujeres de los países poco desarrollados.

CONCLUSIONES

La evidencia de la asociación entre la infección persistente por VPH y el carcinoma de cérvix, cáncer de vagina, vulva, canal anal y cáncer de pene es muy sólida, consistente y específica. La mayoría de los investigadores la acepta como una relación de tipo causal, responsable de la gran mayoría de los cánceres del cuello uterino y, quizá, de la mitad del resto de las localizaciones tumorales del tracto anogenital.

Las líneas de investigación, con implicaciones prácticas abiertas para la próxima década, incluyen, entre otras, las siguientes perspectivas:

1. La utilización de las técnicas de detección virológica en los programas de cribado asociadas a citología (convencional o en fase líquida).

2. La utilización de las técnicas de detección virológica como técnica primaria de cribado en poblaciones donde la citología ginecológica convencional no ha sido suficientemente introducida y las condiciones sanitarias permitan un cierto desarrollo

tecnológico.

3. La utilización de técnicas de detección virológica en el seguimiento de pacientes después de tratamientos de lesiones condilomatosas o de lesiones preneoplásicas del cuello uterino.

4. La investigación en nuevos tratamientos. En particular, se están investigando nuevos fármacos capaces de modular la respuesta del huésped frente a la infección viral. Este tipo de investigaciones incluye tratamientos dirigidos a las lesiones de bajo grado cervicales, así como las lesiones cutáneas preneoplásicas y neoplásicas. En la actualidad, distintos grupos investigan el beneficio potencial del imiquimod en el tratamiento de VIN.

5. Tratamientos fotodinámicos de las lesiones de papilomatosis laríngea, igual que en las infecciones por el VPH y lesiones intraepiteliales del tracto genital inferior.

6. La evaluación de estas infecciones como posibles agentes etiológicos de algunos tumores de la cavidad oral y de la piel.

7. El desarrollo y evaluación de vacunas, profilácticas y terapéuticas.

La prontitud con la que los avances científicos se adaptan a los protocolos clínicos y terapéuticos está fuertemente ligada al clima de investigación de los hospitales, así como al soporte y reconocimiento que la sociedad ofrece a la investigación. El campo del VPH es uno de los ejemplos de una traslación rápida del laboratorio técnico al dispensario clínico y a la inmunización preventiva.