



3ª Jornada Profesional del Laboratorio Clínico

Importancia del Laboratorio Clínico en el
Diagnóstico Precoz de la Enfermedad Oculta

El diagnóstico del Virus del Papiloma Humano en el Cribado Poblacional

Diego García Martínez de Artola

**Microbiología y Parasitología H.U. Ntra Señora de
Candelaria (Tenerife)**

CONFLICTO DE INTERESES

- No conflicto con ninguno de los laboratorios de diagnóstico del VPH ni en la elaboración de pliegos en Concursos Públicos relacionados con el Cribado Poblacional del VPH.

MAFALDA RULES:



1. ¿POR QUÉ?
2. ¿QUÉ?
3. ¿CÓMO?
4. ¿QUIÉNES?
5. ¿CUÁNDO?
- 6.



BALANCE

- Mejor pronóstico
- Tratamiento menos radical que cura
- Ahorro
- Tranquilidad del negativo



- Sobretratamiento de situaciones cuestionables
- No altera pronóstico
- Gasto excesivo
- Falsos negativos
- Ansiedad y morbilidad de Falso positivo
- Riesgo de la prueba

¿QUÉ HACE FALTA?

Trastorno

- Problema importante
- Epidemiología/Historia natural
- Fase latente

Prueba

- Simple segura precisa validada
- Punto de corte definido
- Qué hacer con los positivos

Tratamiento

- Mejor si precoz
- Se pueden tratar todos los positivos

Programa

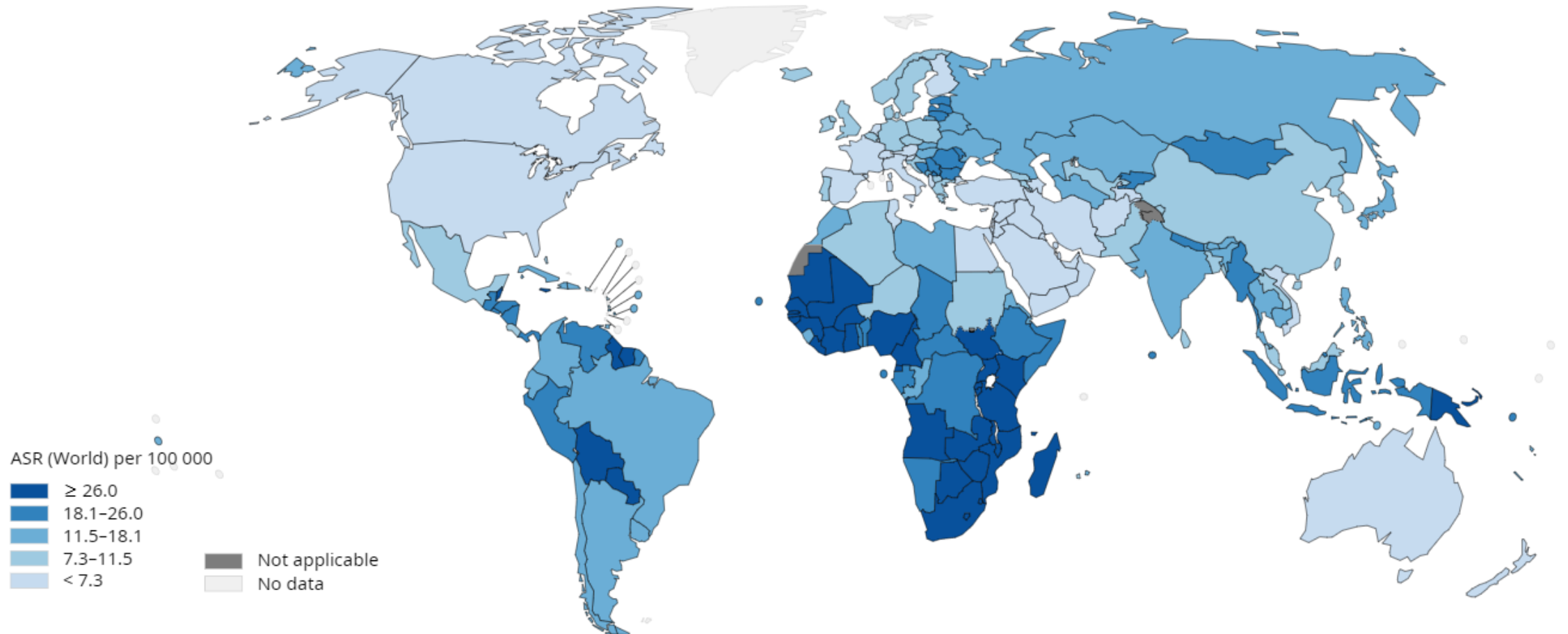
- Prioridades
- Beneficio/Riesgo
- Clínico/Social/Ético

Consumidores

- Tienen info buena/deciden si participan

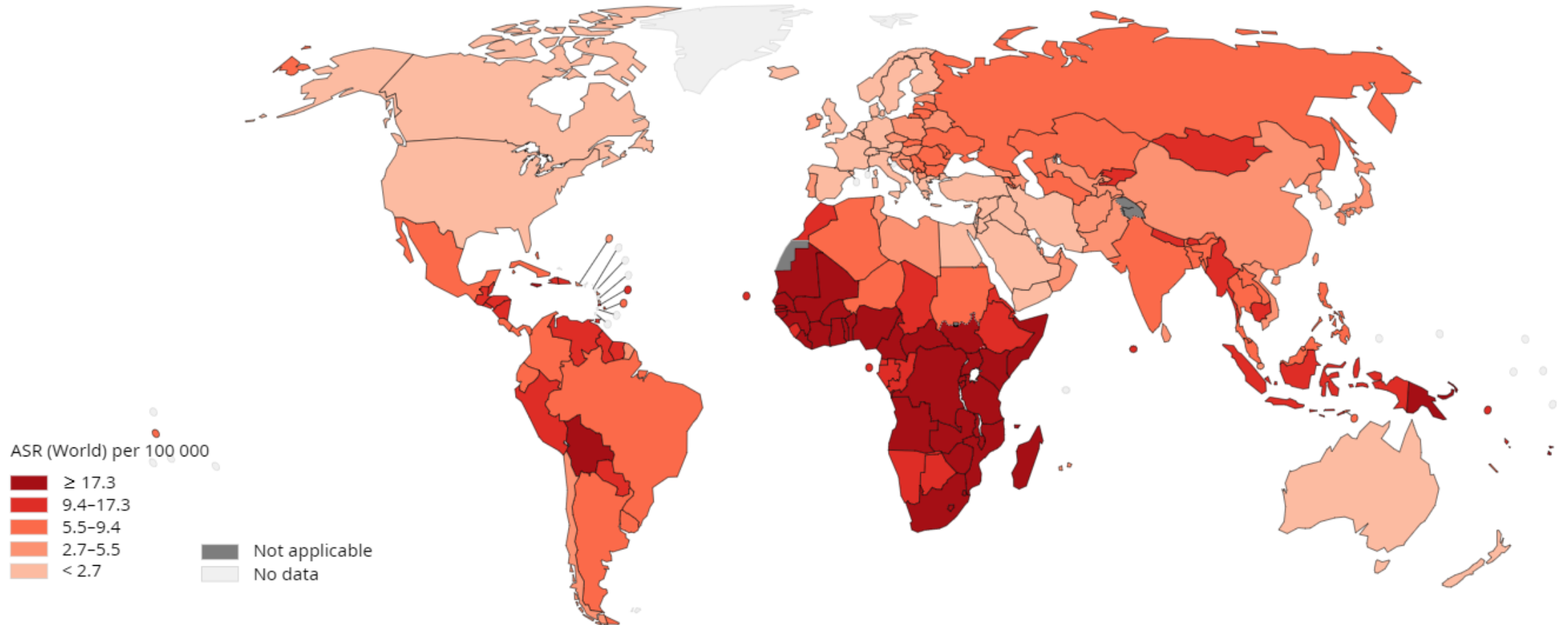
INCIDENCIA MUNDIAL

Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, cervix uteri, females, all ages



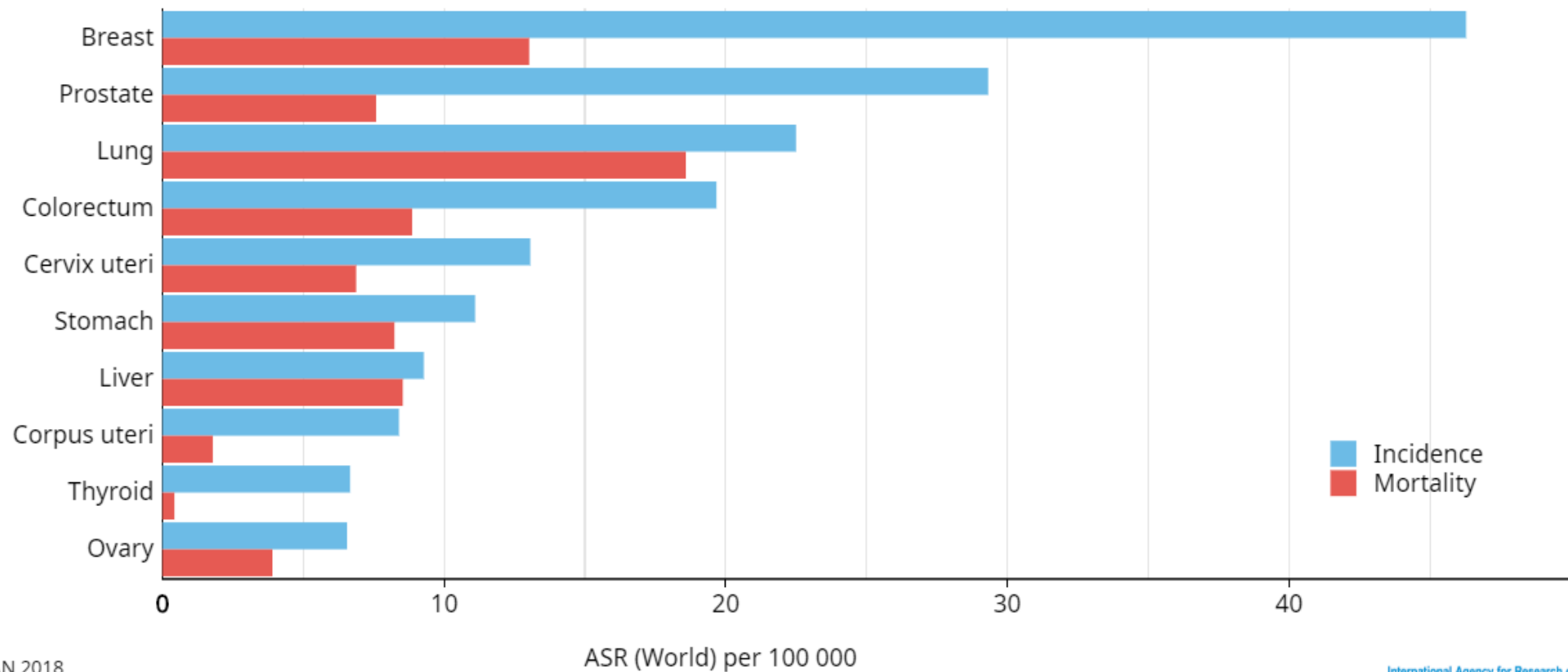
MORTALIDAD MUNDIAL

Estimated age-standardized mortality rates (World) in 2018, cervix uteri, females, all ages



INCIDENCIA y MORTALIDAD MUNDIAL

Estimated age-standardized incidence and mortality rates (World) in 2018, worldwide, both sexes, all ages

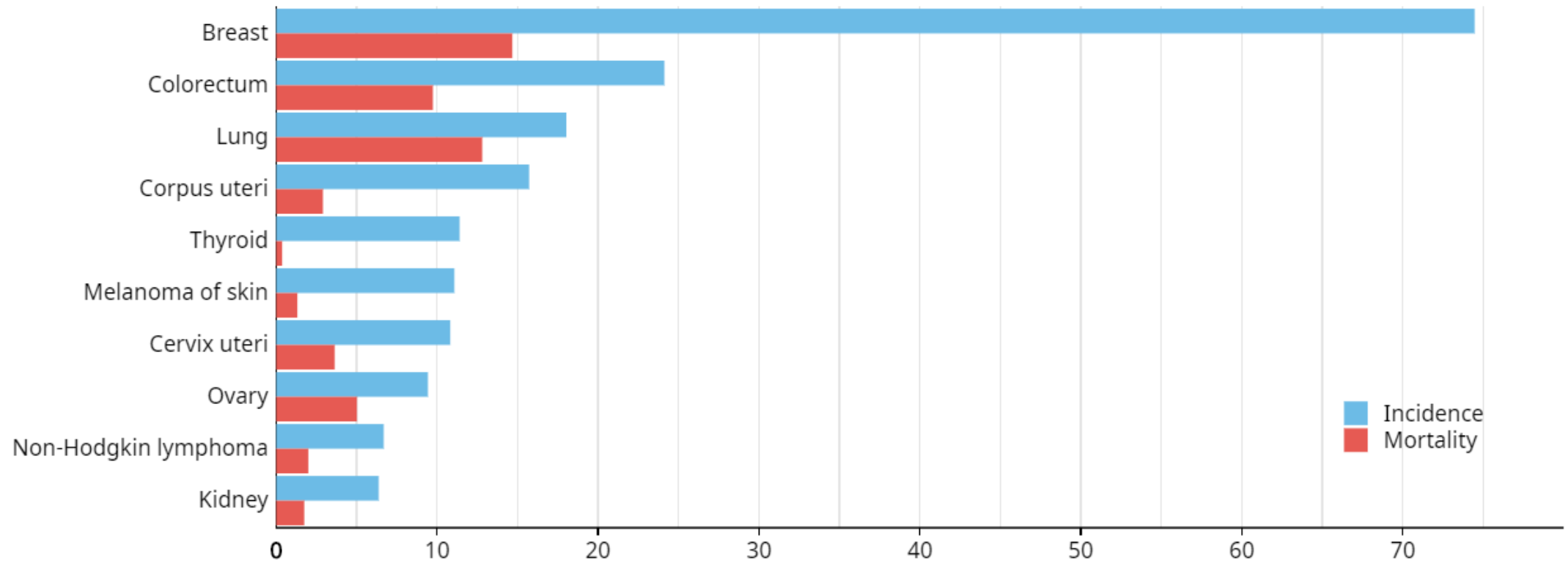


Source: GLOBOCAN 2018
Production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
International Agency for Research on Cancer 2019

International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

INCIDENCIA y MORTALIDAD ESPAÑA

Estimated age-standardized incidence and mortality rates (World) in 2018, Europe, Spain, females, all ages



Data source: GLOBOCAN 2018
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
© International Agency for Research on Cancer 2019

ASR (World) per 100 000

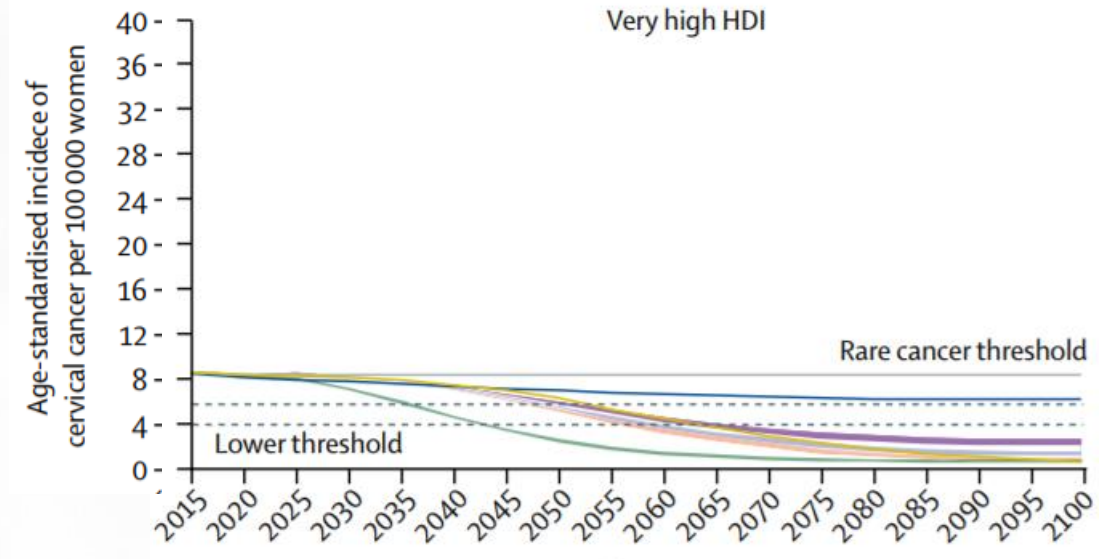
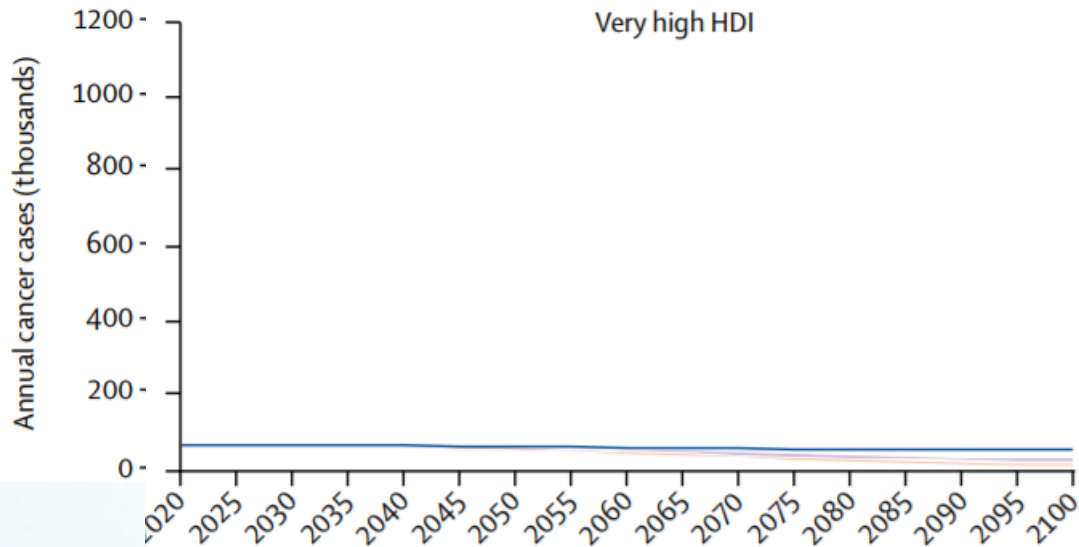
International Agency for Research on Cancer



Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020–99: a modelling study

Kate T Simms, Julia Steinberg, Michael Caruana, Megan A Smith, Jie-Bin Lew, Isabelle Soerjomataram, Philip E Castle, Freddie Bray, Karen Canfell

- Gavi targets with HPV4
- 80–100% coverage with HPV4
- 80–100% coverage with HPV2 (including cross-protection)
- 80–100% coverage with HPV9
- 80–100% coverage with HPV9 and two screenings per lifetime
- 80–100% coverage with HPV9 and HPV-FASTER vaccination up to age 49 years
- Two screenings per lifetime
- Current screening plus vaccination
- Current screening only (no vaccine impact)
- Gradual scale-up scenario



TIPOS DE CRIBADO

CRIBADO OPORTUNISTA	CRIBADO POBLACIONAL
✓ Falta de estructura propia	➤ Tiene estructura propia
✓ Aprovecha para su captación la consulta realizada por la persona al sistema sanitario	➤ Utiliza una base censal para la captación de la población diana, son sistemas de rellamada a las mujeres que no asistieron
✓ No garantiza la equidad	➤ Garantiza la equidad
✓ Cobertura inadecuada (población cribada < del 80%)	➤ Cobertura adecuada(> del 80%)

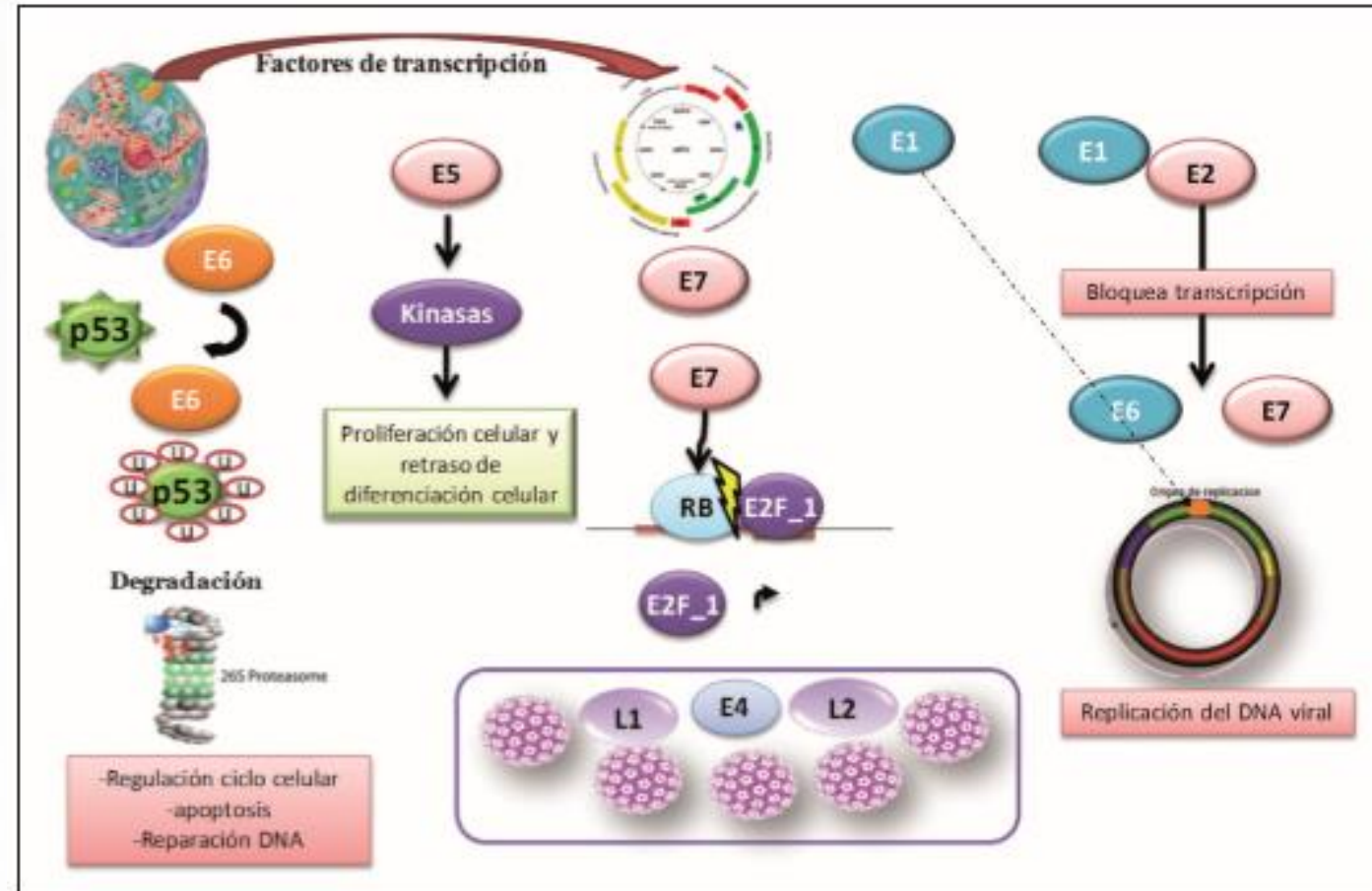
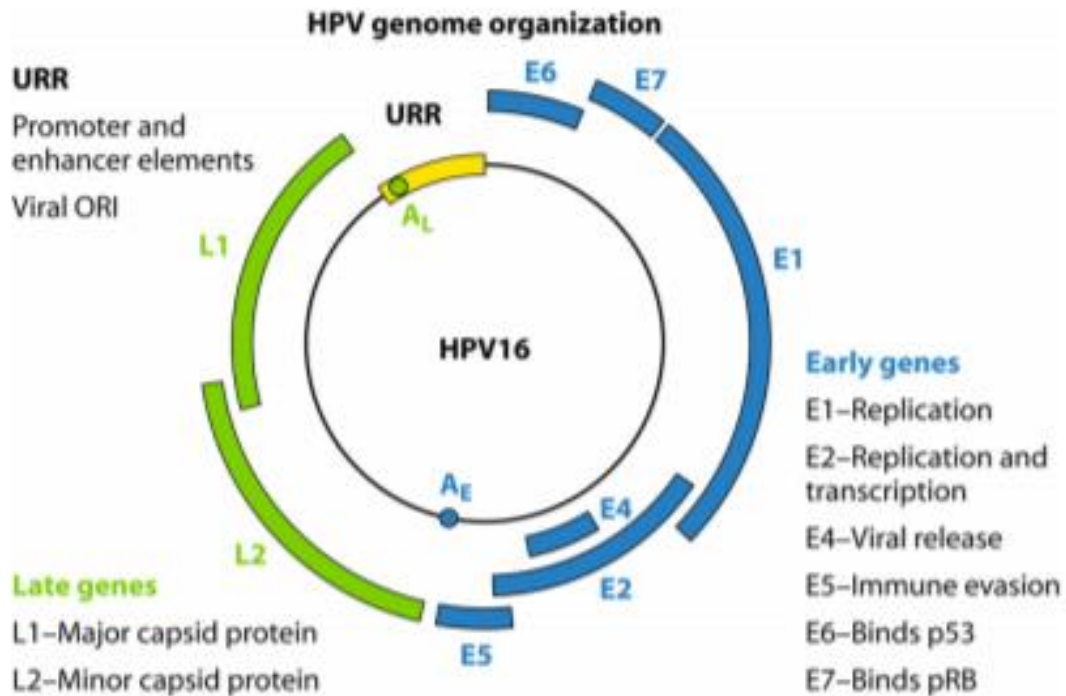
INFECCIÓN POR VPH. GENERALIDADES DEL VIRUS

- Familia *Papillomaviridae*, Género *Papillomavirus*.
- Virus DNA de circular (8000pb), sin envoltura, y de pequeño tamaño (52-55nm).
- ITS más frecuente. 80% de mujeres podrían haberse infectado por un genotipo antes de los 50 años.
- La mayoría de estas infecciones son transitorias, asintomáticas y se solucionan sin tratamiento.



Fuente: CDC

2. QUÉ ES EL VPH Y CÓMO AFECTA



Clinical Microbiology Reviews p. 215-222

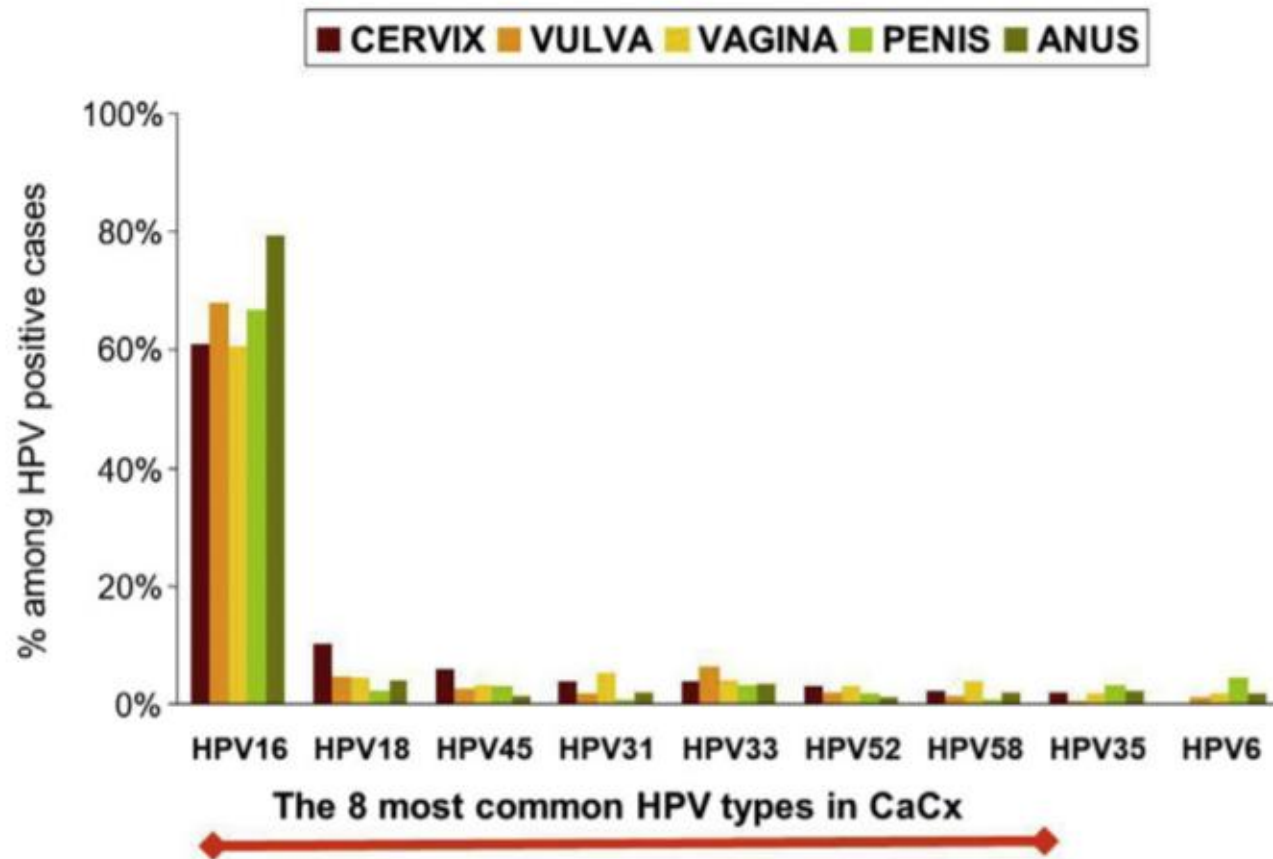
Rev Chilena Infectol 2013; 30 (2): 186-192

Genotipos y manifestación clínica

MANIFESTACIONES CLINICAS		GENOTIPOS DE VPH MAS FRECUENTEMENTE ASOCIADOS
Verrugas comunes		VPH2, 4,7; ocasionalmente otros tipos en inmunodeprimidos (VPH75-77)
Verrugas planas lisas		VPH3,10: ocasionalmente VPH26-29, 41
Verrugas plantares		VPH1, 2, 4
Epidermodisplasia verruciforme	Verrugas planas	VPH3, 10
	Placas similares a pitiriasis	VPH5, 8; ocasionalmente VPH 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21-25, 36-39, 47, 49
	Carcinoma de células escamosas de piel expuesta al sol	VPH 5, 8, menos comúnmente VPH 14, 17, 20, 47
Verrugas anogenitales	Verrugas externas	VPH 6, 11, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81, 89
	Tumor Buschke-Lowenstein	VPH 6
	Papulosis bowenoide	VPH 16, 55
Neoplasia y preneoplasia anogenital	Grupo 1: Carcinógeno humano	VPH16, 31, 33, 35,39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
	Grupo 2A: probable carcinógeno humano	VPH 68
	Grupo 2B: posible carcinógeno humano	VPH26, 53, 64, 65, 66, 67, 79, 70, 73, 82
Lesiones orales	Papilomas orales	VPH2, 6, 7, 11, 16, 18, 32, 57
	Papilomas laríngeos	VPH6, 11
	Hiperplasia focal (enfermedad de Heck's)	VPH13, 32
	Carcinoma orofaríngeo	VPH 16 predominantemente, VPH18

Adaptado de Cubie, 2013

¿QUÉ SIGNIFICA “GENOTIPO DE ALTO RIESGO”?



De Sanjosé, 2018

VPH alto riesgo

- 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66

VPH probable alto riesgo

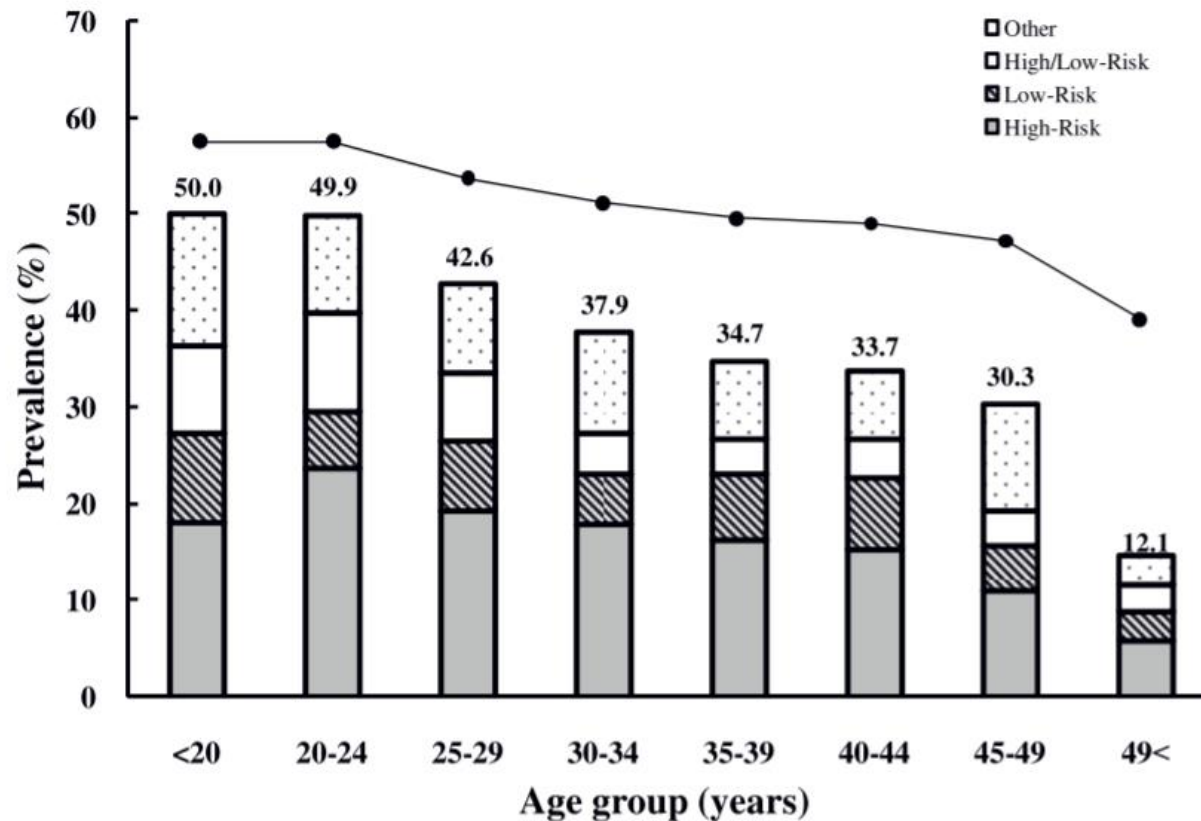
- 26, 53, 68, 73, 82

VPH bajo riesgo

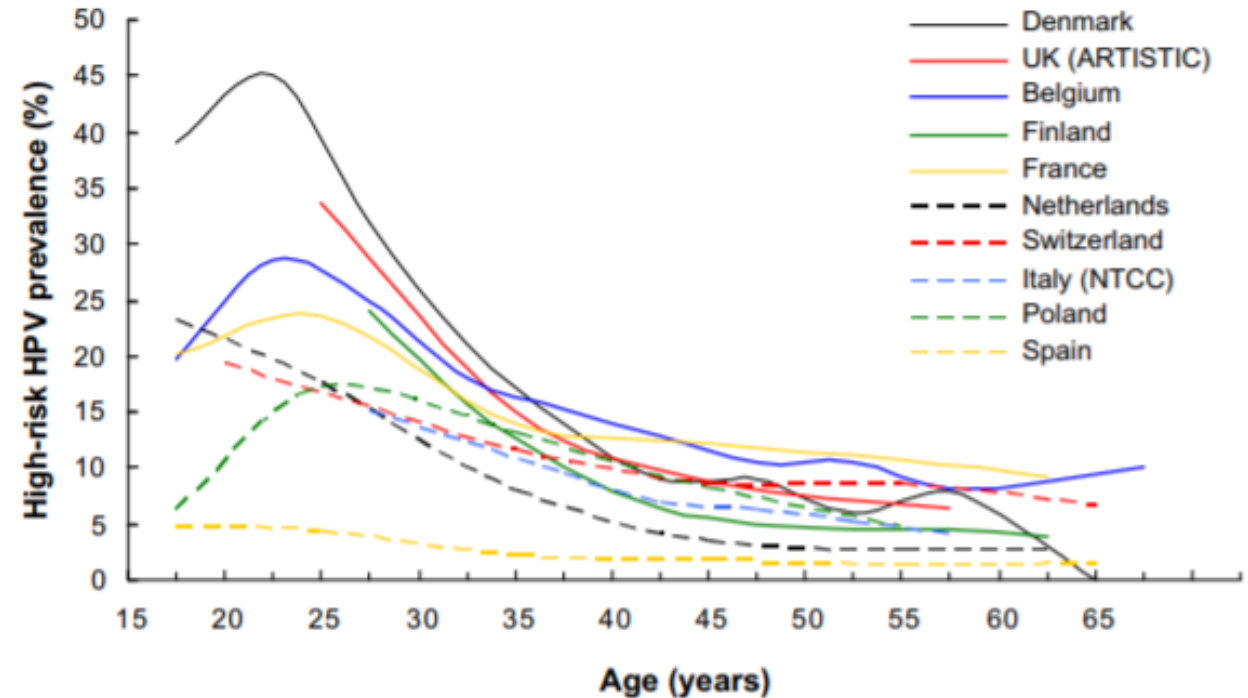
- 6, 11, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81

- La técnica de cribado primario debe ser capaz de distinguir en un primer paso los genotipos 16 y 18 (70%), y de detectar el resto de genotipos de alto riesgo.
- Los laboratorios deben de ser capaces de realizar un genotipado extendido del resto de alto riesgo

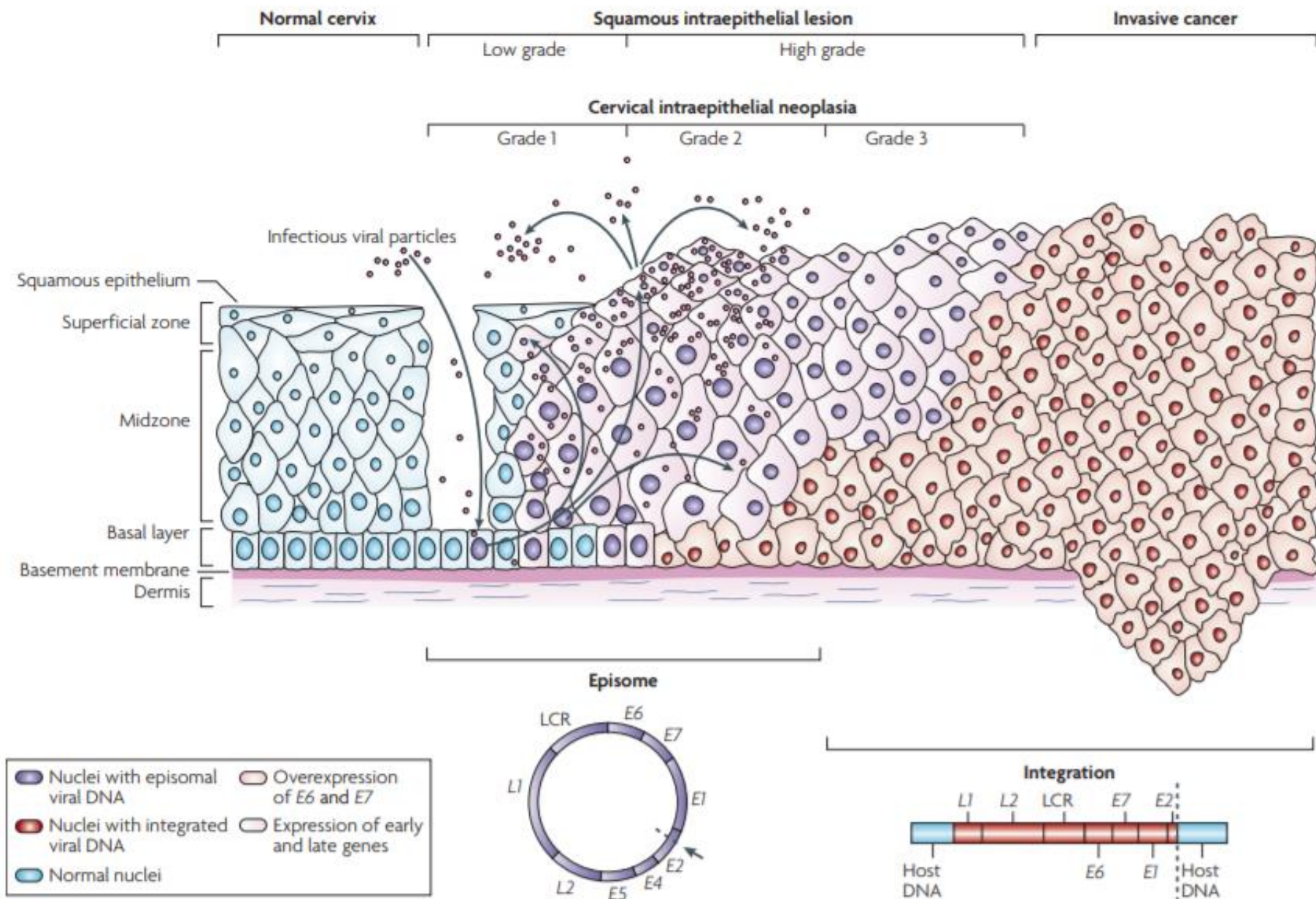
PREVALENCIA POR EDAD



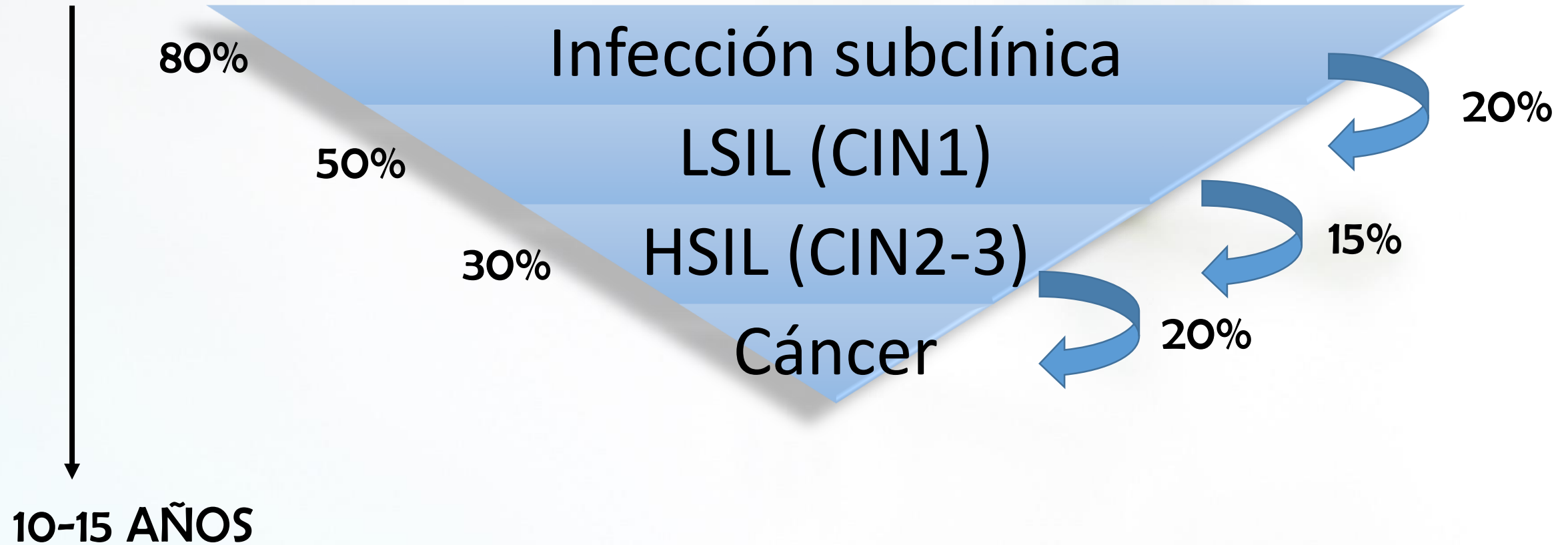
Rhee et al. *Virology Journal* 2010, 7:201



De Vuyst, 2009

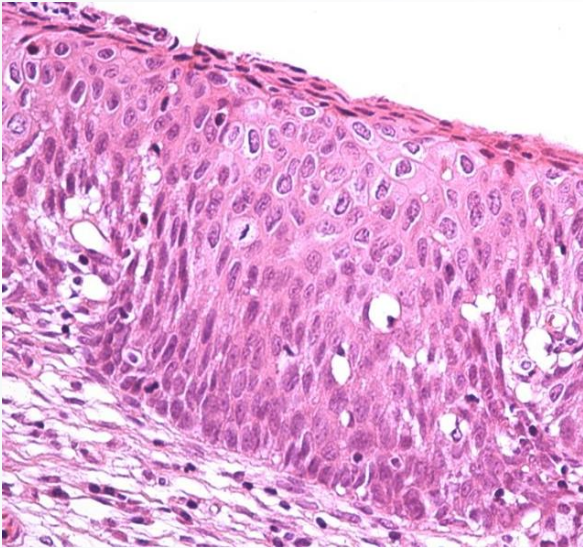


REGRESIÓN ESPONTÁNEA y EVOLUCIÓN



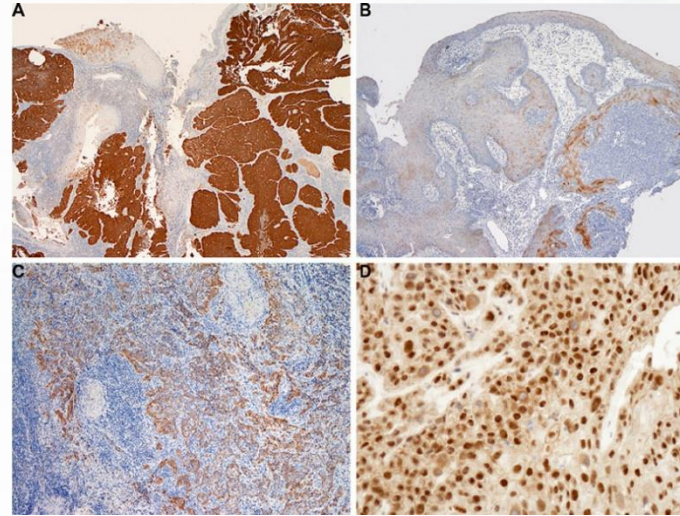
Adaptado de Burd, 2016

PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO DE VPH



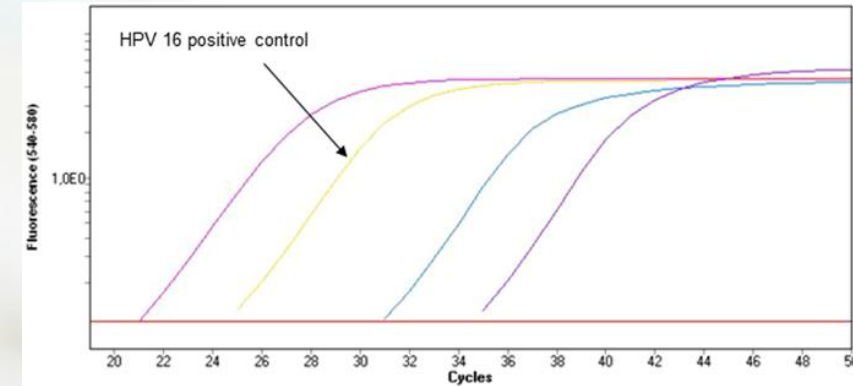
MORFOLÓGICO

- Estudio citológico
- Estudio histológico



PROTEÍNAS

- Inmunohistoquímica



GENÓMICO

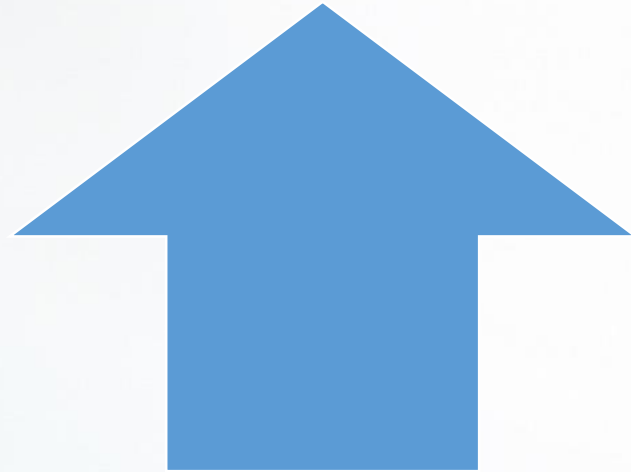
- Detección ADN/ARN

CAMBIO DE PARADIGMA. WHO: PROGRAMAS DE CRIBADO

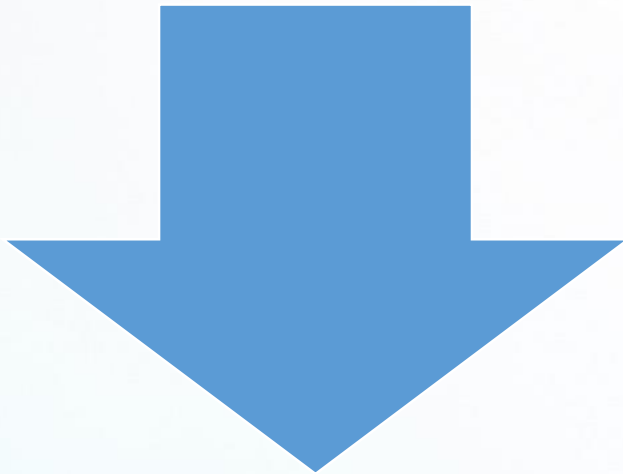
	SENSIBILIDAD CIN2+	ESPECIFICIDAD CIN2+
HPV-DNA	96%	92%
CITOLOGÍA	53%	97%

Dijkstra, 2014

¿QUÉ SIGNIFICA BASAR EL CRIBADO EN VPH?



Valor predictivo negativo
(Cribado de 3-5 años)



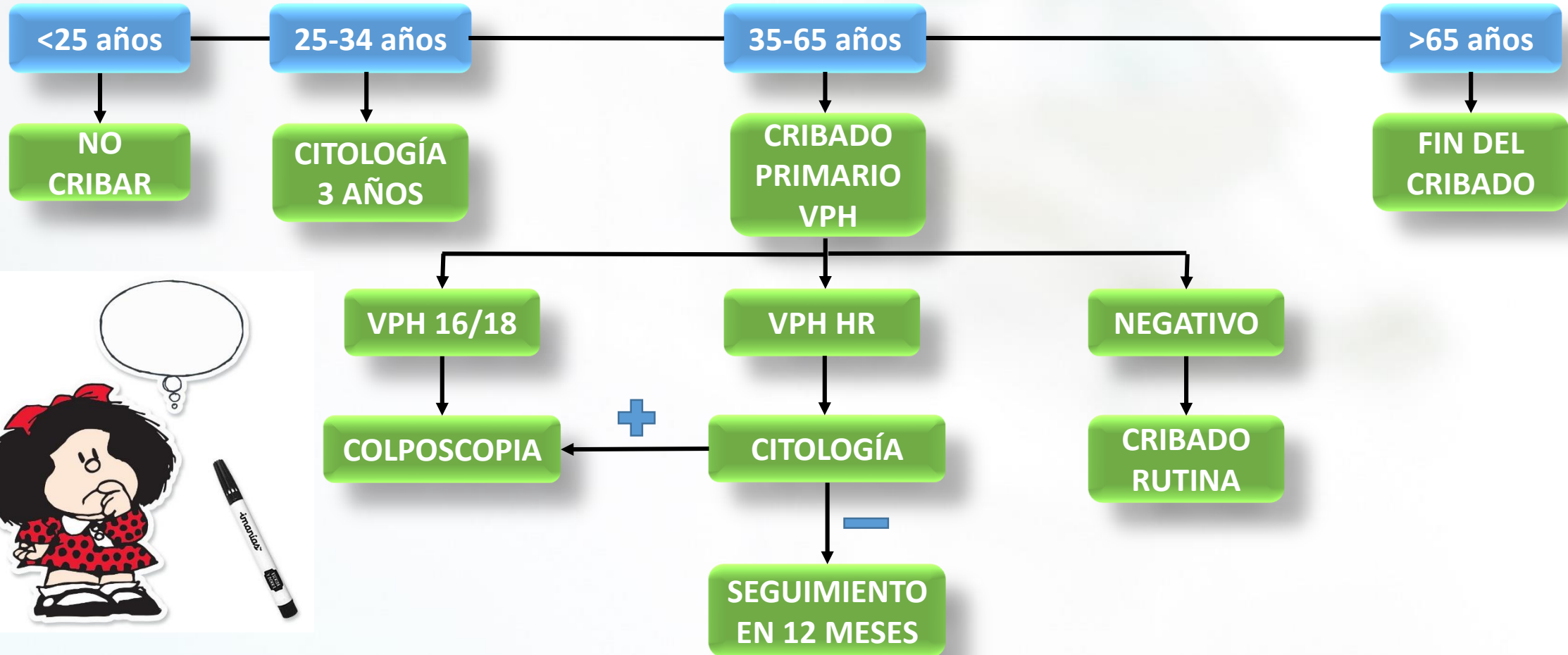
Valor predictivo positivo
(90% aclaramiento en 2 años)

DETECCIÓN GENÓMICA. ¿CUÁL?



- Sensibilidad
- Manejo/logística/comodidad
- Preamanalítica:
mezclar/alicuotar/automatizar
- Control Interno: Proteína humana → CALIDAD DE LA MUESTRA!

¿CÓMO VAN A SER LOS PROGRAMAS DE CRIBADO





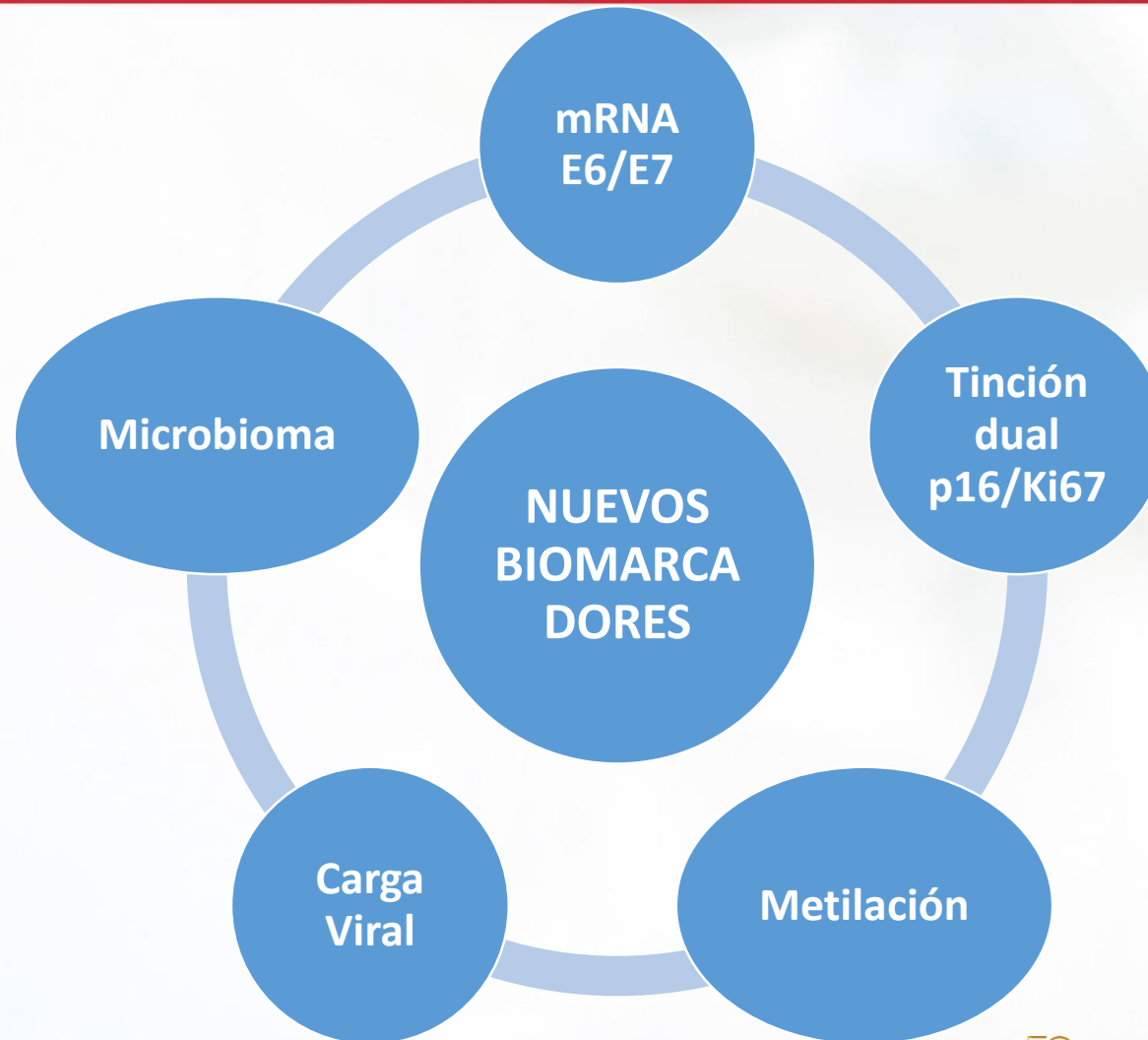
Exceso de
sensibilidad



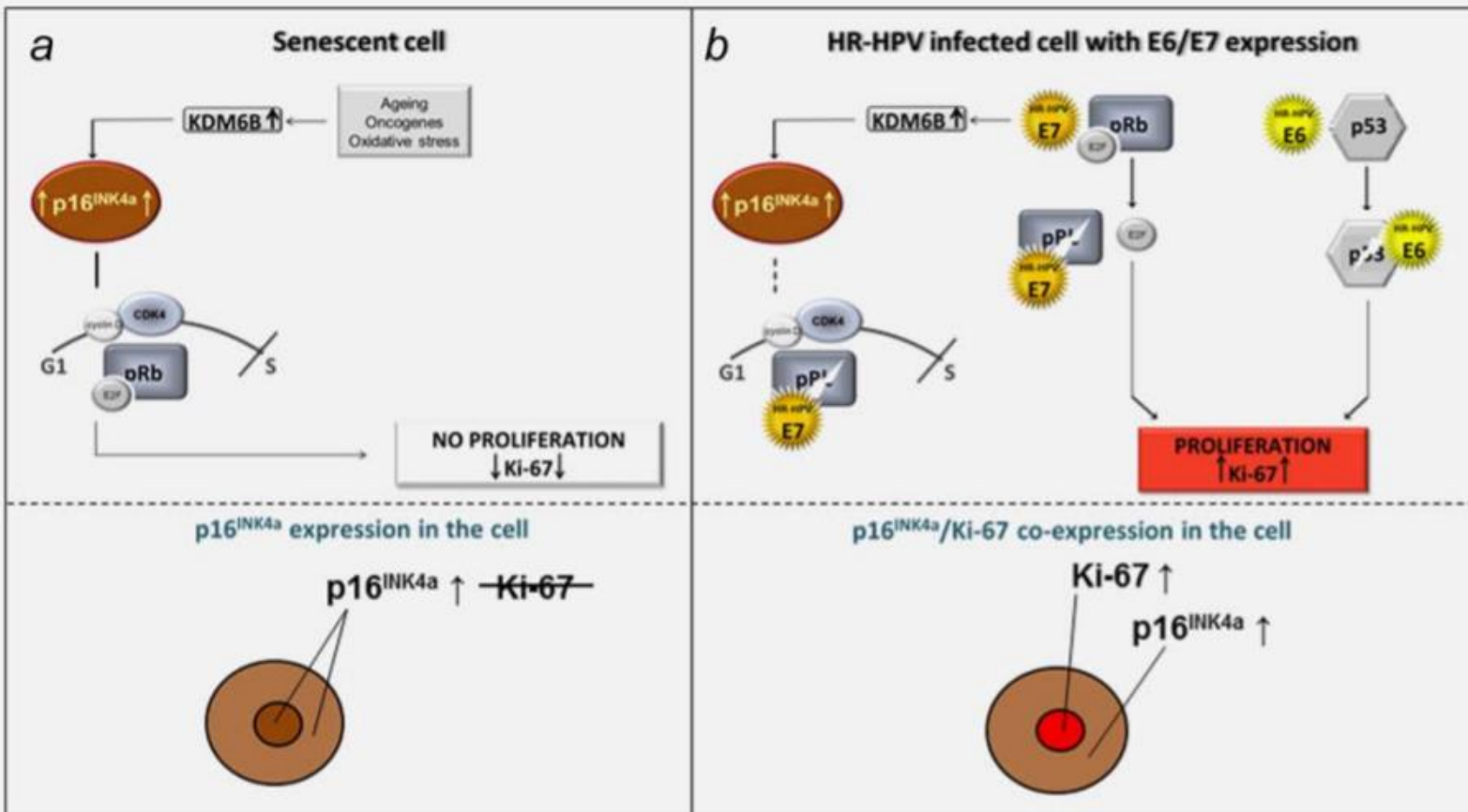
Exceso de
colposcopias



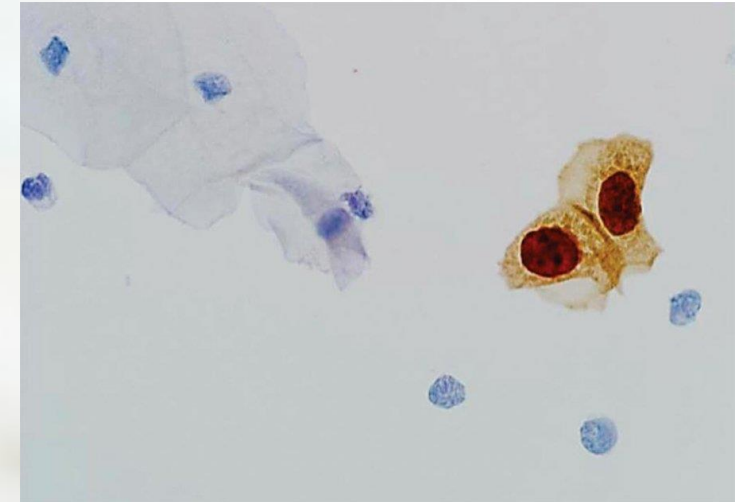
¿CORRELACIÓN CON MALA EVOLUCIÓN? BIOMARCADORES



p16/Ki67

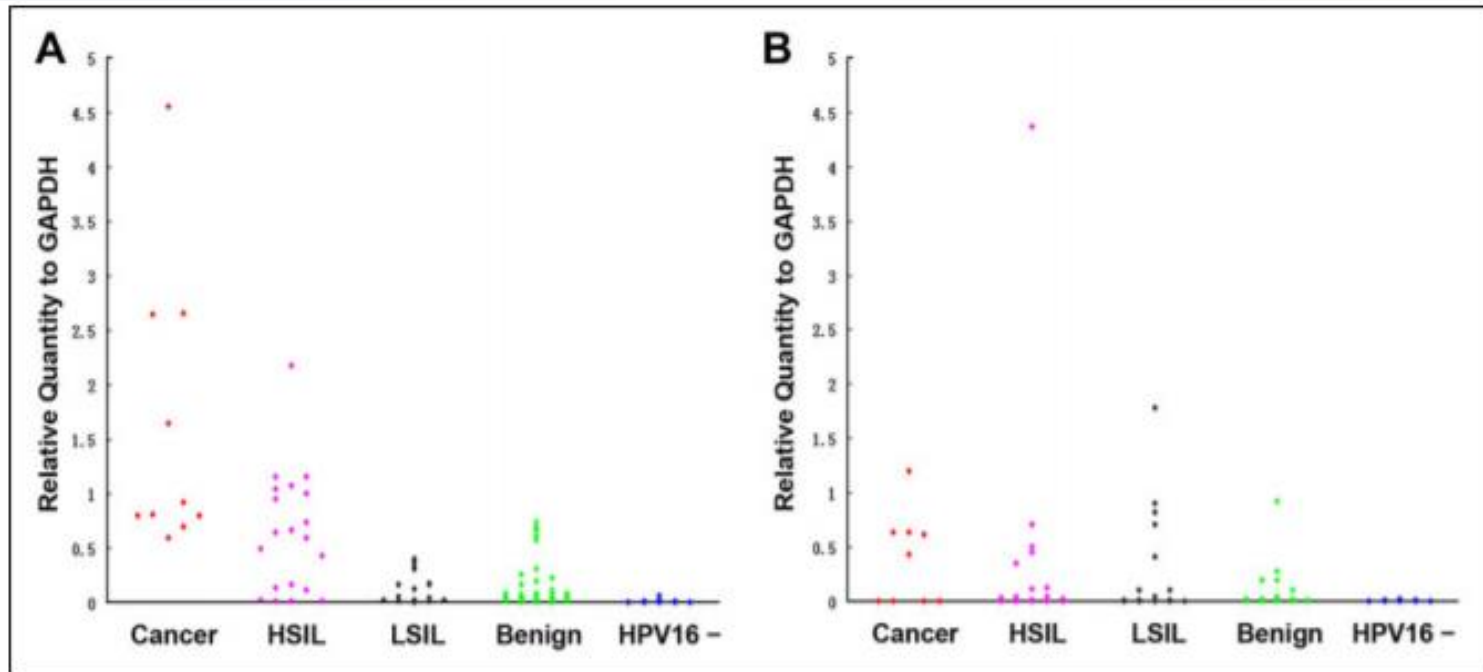


Prigge, 2015



- Independiente de la interpretación morfológica; disminuye la subjetividad
- Aumenta la especificidad (pero mejorable)

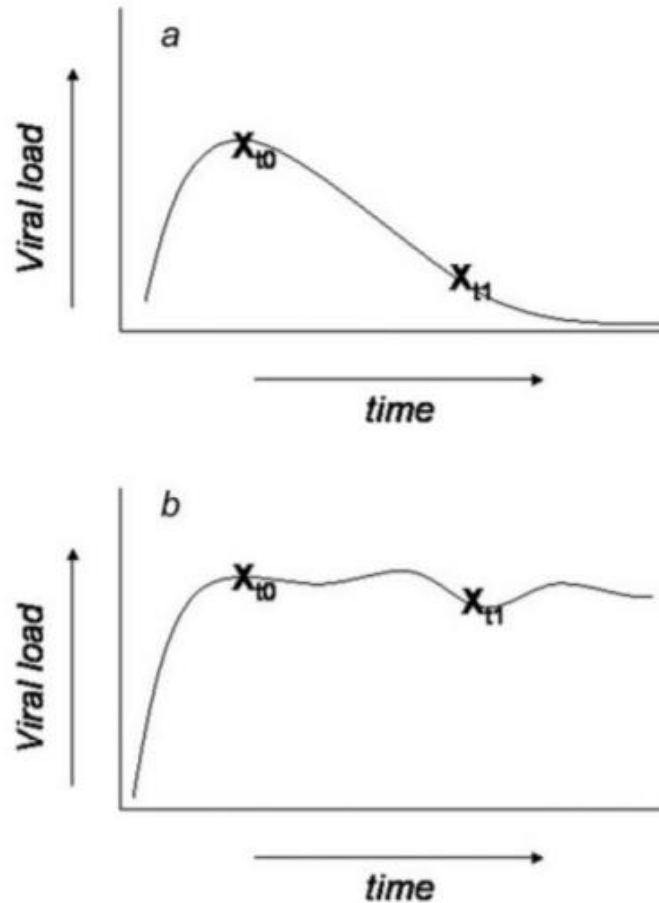
mRNA E6/E7



Wu, 2018

- Mejor especificidad que DNA (pero mejorable)
- Discusión sobre plazo hasta desarrollar lesión (3-5 años)
- Inestabilidad de RNA (ojo técnicas de autotoma)

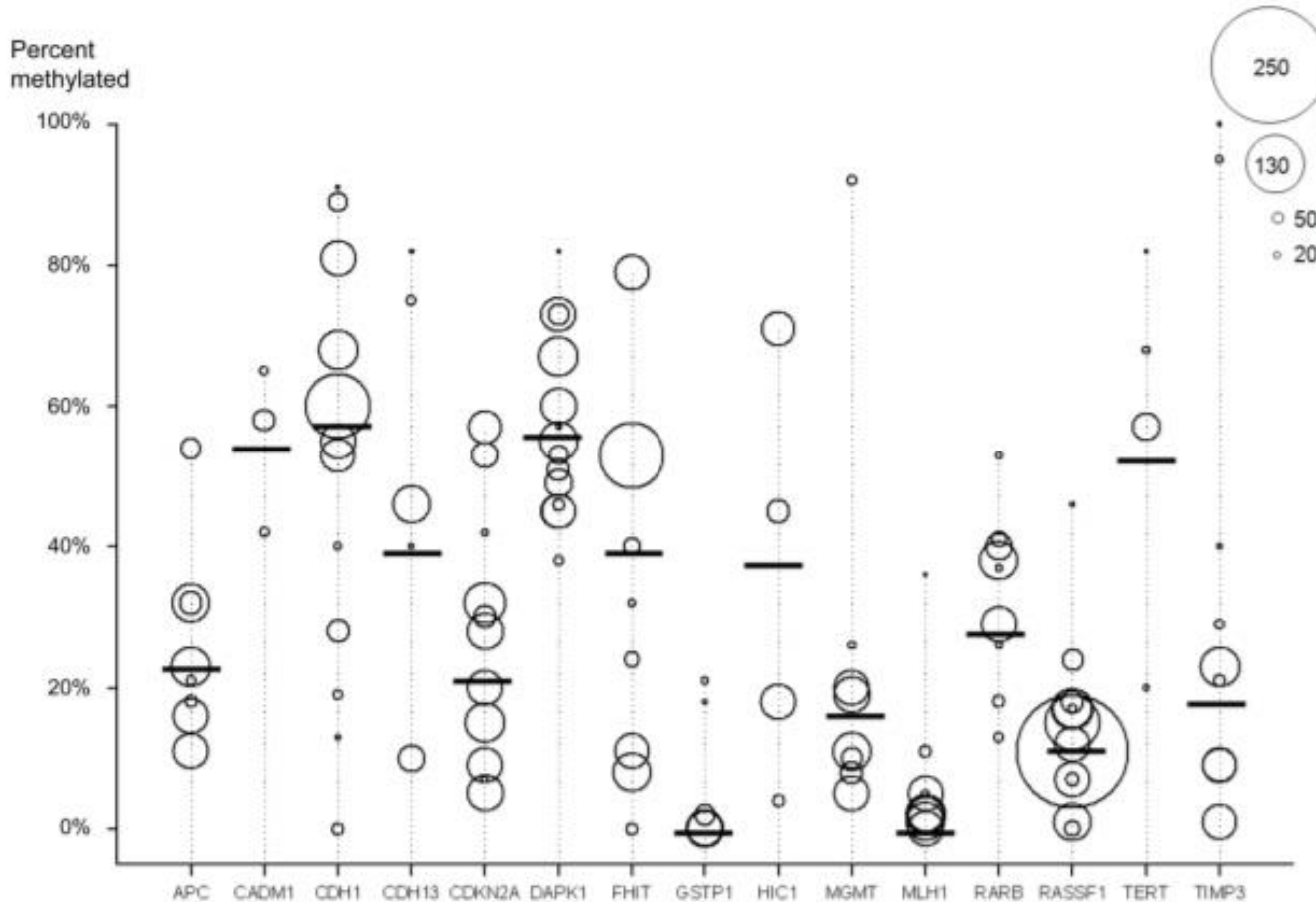
Carga viral



Gravitt, 2007

- Cuantificación en función del número de células
- No muy buena correlación (¿cada genotipo un punto de corte?)
- CV previa al aclaramiento \neq CV persistencia
- Sólo utilidad demostrada con HPV16

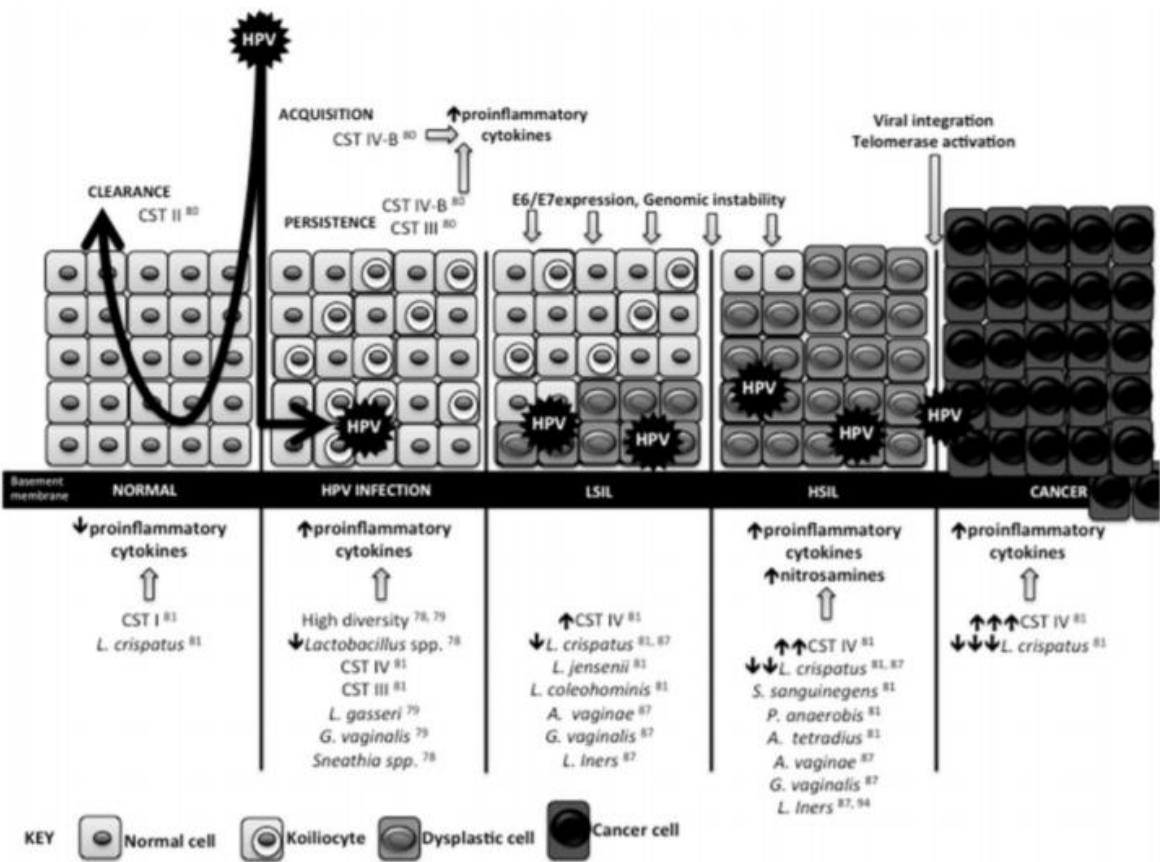
Metilación



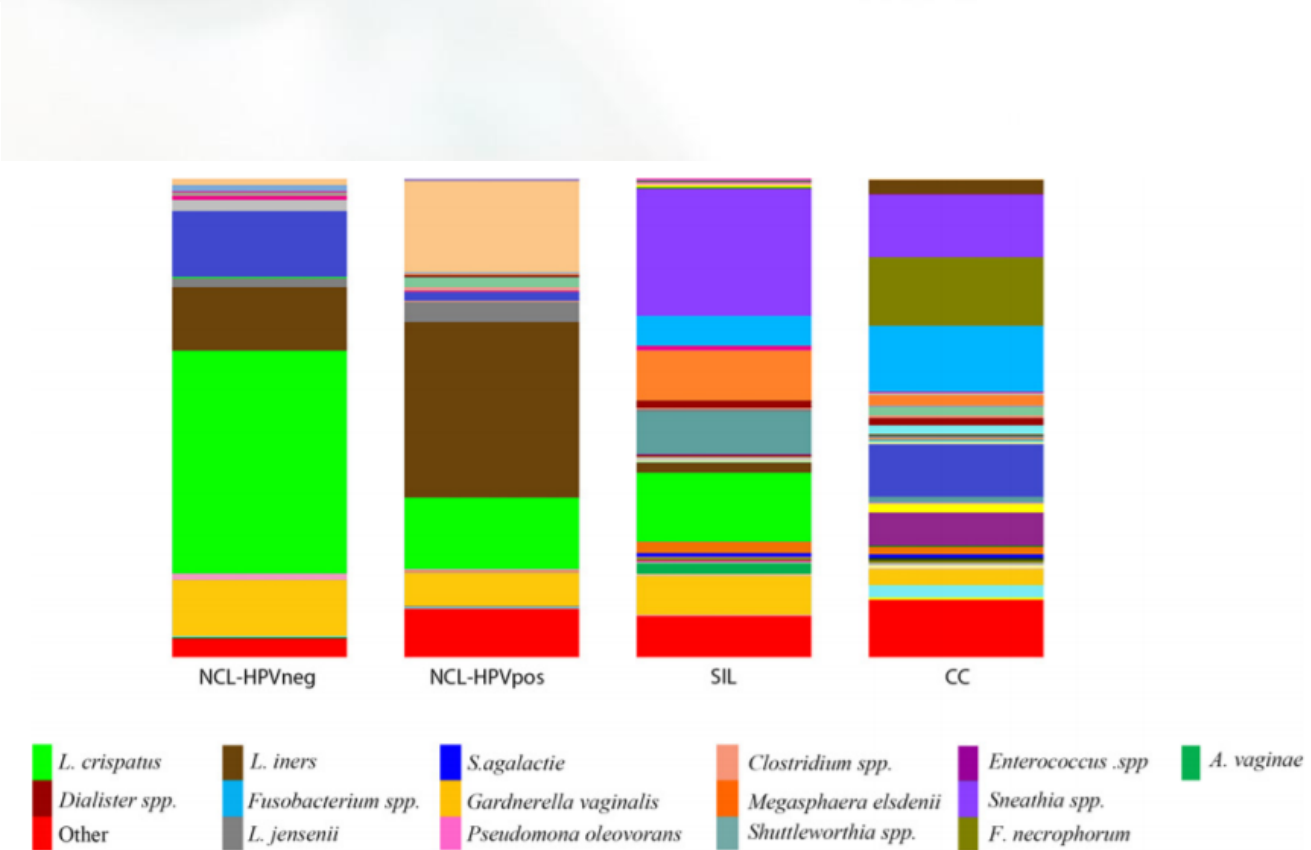
Wentzensen, 2010

- Metilación en regiones promotoras de DNA.
- Silenciamiento de genes → supresión de tumores
- Variabilidad en resultados
- ¿Genes del hospedador? ¿Del HPV? ¿De los dos?

Microbioma



Kyrgiou, 2017



Audirac-Chalifour, 2016

Conclusiones

- El cribado primario debe hacerse con una técnica de AAN de HPV (DNA o RNA)
- El cribado + vacunación + mejoras = disminución y control (y proyecciones de erradicación)
- Falta de evidencia en algunos campos

Cuestiones Pendientes

- Cribado con DNA vs RNA
- Técnicas de cribado secundario para valorar progresión
- 30 o 35 años comienzo de cribado
- Introducción de vacunación en varones



3ª Jornada Profesional del Laboratorio Clínico

Importancia del Laboratorio Clínico en el
Diagnóstico Precoz de la Enfermedad Oculta

Gracias por su atención