

**GENOTIPADO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) Y TINCIÓN DUAL (P16/KI67)  
COMO PREDICTORES DEL DESARROLLO DE LESIÓN CERVICAL DE ALTO GRADO EN EL  
SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON INFECCIÓN VPH Y CITOLOGÍA NORMAL.**

**Martina Angelès, Meritxell Muntmany, Jaume Ordi, Montserrat Cardona, Marta del Pino,  
Aureli Torné**

**OBJETIVO:** Evaluar, en mujeres con citología normal, infección VPH y sin lesión cervical, la utilidad del genotipado para el VPH 16/18 y la tinción dual p16/ki67 en la predicción del riesgo de desarrollar lesiones cervicales de alto grado (HSIL/CIN2+).

**MÉTODOS:** Se incluyeron prospectivamente 188 mujeres referidas a la Unidad de Colposcopia (periodo 2009-2014) que tras evaluación presentaron citología normal, prueba VPH positiva y ausencia de lesión cervical en la colposcopia y/o biopsia. Se realizó genotipado VPH16/18 y tinción dual p16/ki67 en la muestra previa de citología líquida (réflex). Las pacientes se siguieron cada 6 meses mediante citología líquida, prueba VPH y colposcopia con biopsia en caso necesario.

**RESULTADOS:** La edad media fue 39.1 años (desviación estándar [DE]  $\pm 12.6$ ) y el tiempo medio de seguimiento 20.8 meses (DE  $\pm 12.4$ ). Al final del seguimiento un total de 147 mujeres (78.2%) mostraron ausencia de SIL/CIN (43 con prueba VPH persistentemente positiva). Se diagnosticó SIL/CIN de bajo grado (LSIL/CIN1) en 15 casos (8.0%) y HSIL/CIN2+ en 26 (13.8%). El 27.3% (12/44) de las mujeres VPH16/18 positivas presentaron HSIL/CIN2+ en el seguimiento frente al 9.7% (14/144) de las negativas ( $p=0.003$ ). La sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo (VPN) del genotipado VPH16/18 para la detección de HSIL/CIN2+ en el seguimiento fue 46.2%, 80.3%, y 90.3% respectivamente. La proporción de HSIL/CIN2+ en las mujeres con tinción dual positiva y negativa fue del 18.5% (5/27) y 13.0% (21/161) respectivamente ( $p=0.453$ ). La sensibilidad, especificidad y VPN de la tinción dual para la detección de HSIL/CIN2+ en el seguimiento fue del 19.2%, 86.4% y 86.9% respectivamente.

**CONCLUSIONES:** En pacientes con citología normal e infección VPH el genotipado VPH16/18 o tinción dual permiten estratificar el riesgo de HSIL/CIN2+ en el seguimiento. Tres de cada 10 mujeres con citología normal e infección VPH 16/18 presentan HSIL/CIN2+ en el seguimiento.

Tabla 1. Número (porcentaje) de mujeres con diagnóstico final Negativo o HSIL+ en función de HPV16/18, Tinción Dual p16/ki67 y la combinación de ambos.

Diagnóstico final	NEGATIVO	HSIL+	p
Genotipo HPV16/18+			
HPV16/18+	32 (19.8)	12(46.2)	0.003
HPV16/18-	130 (80.2)	14(53.8)	
Tinción Dual p16/ki67			
Positiva	22 (13.6)	5 (19.2)	0.446
Negativa	140 (86.4)	21(80.8)	
Combinación Genotipo y Tinción Dual p16/ki67:			
HPV16/18+ o p16/ki67+	46 (28.4)	15 (57.7)	0.003
HPV 16/18- y p16/ki67-	116 (71.6)	11(42.3)	

Tabla 2. Sensibilidad, Especificidad y valores predictivos del Genotipado HPV16/18, Tinción Dual p16/ki67+ y de la combinación de HPV16/18+ o Tinción Dual p16/ki67+ como biomarcadores para la detección de HSIL en el seguimiento de pacientes con citología normal y VPH-AR positivo.

	HPV16/18+	Tinción Dual p16/ki67+	HPV16/18+ o Tinción Dualp16/ki67+
Sensibilidad	46.15 (28.76-64.54)	19.23 (8.51-37.88)	57.69 (38.95-74.46)
Especificidad	80.25 (73.45-85.65)	86.42 (80.29-90.86)	71.61 (64.22-77.99)
VPP	27.27 (16.35 – 41.85)	18.52 (8.18-36.70)	24.59 (15.51-36.68)
VPN	90.28 (84.34-94.12)	86.96 (80.88-91.31)	91.34 (85.16 – 95.10)

Tabla 3. Análisis Univariado del Genotipado HPV16/18+, Tinción Dual p16/ki67+ y de la combinación de HPV16/18+ o Tinción Dualp16/ki67+ como biomarcadores para la detección de HSIL en el seguimiento de pacientes con citología normal y VPH-AR positivo.

	OR (IC)
Genotipo HPV16/18+	3.48 (1.4-8.2)
Tinción Dual p16/ki67+	1.51(0.5-4.43)
HPV16/18+ o Tinción Dual p16/ki67+	3.44 (1.47-8.04)

Tabla 4. Número (porcentaje) de mujeres con resultado al final del seguimiento negativo, diagnóstico de HSIL a los 6 meses y diagnóstico de HSIL a los 12 meses o más de seguimiento en función del resultado de HPV16/18, Tinción Dual p16/ki67 o la combinación de ambos.

	NEGATIVO/LSIL/CIN1	HSIL/CIN2+ ≤6m	HSIL/CIN2+ ≥12m	p
Genotipado HPV16/18+				
HPV16/18+	30 (19.4)	5 (45.5)	9 (40.9)	0.017
HPV16/18-	125 (80.6)	6 (54.5)	13 (59.1)	
Tinción Dual p16/ki67				
Positiva	21 (13.5)	1 (9)	5 (22.7)	0.453
Negativa	134 (86.5)	10 (91)	17 (77.3)	
Combinación Genotipado y Tinción Dual p16/ki67:				
HPV16/18+ o p16/ki67+	44 (28.4)	5 (45.5)	12 (54.5)	0.031
HPV 16/18- y p16/ki67-	111 (71.6)	6 (54.5)	10 (45.5)	
Total	155	11	22	