

## Reunión de consenso en virus de papiloma humano 2008

Drs. Paula Cortiñas, Indira Centeno, Jorge Sánchez Lander, David Martín

Coordinadores de la reunión

### PRESENTACIÓN

El día 14 de junio de 2008 se realizó en la Clínica “El Avila” una reunión que contó con la asistencia de un nutrido grupo de especialistas de todas las áreas relacionadas con la infección del virus de papiloma humano (VPH), interesados en aportar su conocimiento teórico y su experiencia práctica en este tema. Se organizó la discusión por grupos de trabajo: diagnóstico de VPH, manejo multidisciplinario de las lesiones producidas por VPH, vacunas profilácticas contra VPH: visión del pediatra, vacunas profilácticas contra VPH: visión del ginecólogo y pesquisa de cáncer de cuello uterino en la era posvacunación.

Posterior a la discusión por grupos se procedió a la elaboración de un resumen de lo concluido en

cada mesa de trabajo. Los trabajos que se muestran a continuación, es el consenso al que llegó cada grupo, lo cual ha sido revisado y redactado posterior a la discusión.

A los coordinadores de esta reunión nos complace presentar estas conclusiones como un aporte más a la prevención y tratamiento de la infección por virus de papiloma humano, así como especialmente, a la difusión de la información sobre el tópico y la posición de un grupo multidisciplinario ante el futuro de la enfermedad con el advenimiento de las vacunas preventivas, en particular, el cáncer de cuello uterino.

## Manifestaciones clínicas genitales y métodos diagnósticos para VPH

**Coordinador:** Dr Mario Santimone (Ginecólogo)

**Participantes:**

Dr. Ricardo Blanch (Ginecólogo)  
 Dr. Francisco Bruni (Anatomopatólogo)  
 Dr. José Antonio Lanz (Ginecólogo)  
 Dra. Soraya Reyes (Anatomopatólogo)  
 Dra. María Correnti (Biólogo molecular)  
 Dra. María Benilde Corser (Ginecólogo)  
 Dra. Aura Torcales (Ginecólogo)

### 1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Asintomática:
  - ✓ Diagnóstico citológico.
  - ✓ Diagnóstico colposcópico.
- Sintomática:
  - ✓ Manifestaciones inflamatorias inespecíficas.
  - ✓ Condiloma, leucoplasia y otras lesiones vulvares y vaginales.
  - ✓ Lesiones premalignas y malignas de

cuello uterino.

## 2. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

- Examen ginecológico de rutina:
  - ✓ Macrolesiones
- Citología convencional:
  - ✓ Primer método de pesquisa (1) a pesar de su baja sensibilidad por estar sujeto a cambios durante la toma de muestra (fijación, muestra deficiente, etc.).
  - ✓ Presenta alta especificidad.
  - ✓ No requiere entrenamiento especializado.
  - ✓ No aporta diagnóstico definitivo de VPH.
  - ✓ Debe permanecer como método de programa nacional y la clasificación utilizada debe ser la de Bethesda actualizada.
- Citología de base líquida:
  - ✓ Método de alto costo.
  - ✓ Mejora condiciones de la muestra para su análisis.
  - ✓ Puede ser utilizado para determinaciones de biología molecular (ADN viral) la cual es su principal ventaja.
  - ✓ No mejora la sensibilidad comparada con la citología convencional (2).
- Colposcopia
  - ✓ Debería ser un método de rutina complementario a la citología.
  - ✓ No hay disponibles suficientes colposcopios y colposcopistas en el país, lo que lo hace inaplicable a gran escala.
  - ✓ Demuestra alta sensibilidad para lesiones relacionadas con VPH y baja especificidad.
  - ✓ Método de elección para realización de biopsias dirigidas a lesión (3).

Se puede considerar realizar, en nuestro medio, aplicación de ácido acético y lugol bajo visión directa, como un método diagnóstico para despigntaje masivo.

- Biopsia:
  - ✓ Es el método histopatológico que aporta el diagnóstico definitivo de lesiones premalignas y malignas de cuello uterino.
  - ✓ Permite decidir el tratamiento a seguir en base al diagnóstico histológico dado.
  - ✓ Es de utilidad para el diagnóstico molecular, pues se obtiene mayor cantidad de material en comparación con la citología, existiendo limitaciones si se utiliza el bloque de parafina en vez de la muestra fresca.
- MÉTODOS MOLECULARES: detección de ADN viral
  - La infección por VPH se diagnostica principalmente por métodos moleculares, pues el cultivo no es posible y la serología no está disponible y sólo determina presencia de anticuerpos (4).
  - La detección del genoma viral es el método de diagnóstico definitivo de la infección viral.
- Detección por captura de híbrido II (hc2)
  - ✓ Es un sistema de amplificación de señal por quimioluminiscencia.
  - ✓ Da una medida semicuantitativa de ADN-VPH, permite determinar 18 genotipos: 13 de alto riesgo oncogénico (AR) y 5 de bajo riesgo (BR).
  - ✓ Solamente distingue entre VPH de alto y bajo riesgo, pero no permite genotipar, lo que hace necesario acoplarla a otras técnicas como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR-*polymerase chain reaction*) para determinar el tipo específico presente en el tejido.
  - ✓ El límite de detección es aproximadamente 5 000 genomas equivalente (haciéndolo menos sensible que el PCR).
  - ✓ Es un ensayo altamente reproducible.
- Reacción en cadena de polimerasa (PCR):
  - ✓ Es un sistema de amplificación del ADN viral.
  - ✓ Se basa en la detección de una región del ADN viral.
  - ✓ Es el método de amplificación de ADN más empleado usando oligonucleótidos sintéticos (*primers* o iniciadores) que delimitan la región genómica viral a amplificar.

El procesamiento de la muestra clínica, como la fijación con formalina y la inclusión en parafina degradan el ADN viral, en consecuencia no puede ser detectado por los *primers* aumentando la posibilidad de falsos negativos.

- Detección y análisis de los productos de amplificación:

Permite conocer el genotipo de un VPH determinado. Existen varios métodos:

- ✓ Hibridación reversa (InnoLipa): Es una herramienta importante que combina la PCR con la hibridación. Sus principales ventajas son la genotipificación y la detección de infecciones mixtas.
- ✓ Análisis directo de la secuencia de los productos amplificados por PCR: Permite la evaluación de la secuencia de ADN amplificado, mostrando menos sensibilidad en caso de infecciones mixtas.
- ✓ Análisis por hibridación “*in situ*” de los productos amplificados: permite la identificación de los productos amplificados a través de la unión de oligonucleótidos de secuencia conocida, pudiéndose determinar la localización del genoma viral en la muestra.

- Utilidad clínica del diagnóstico de VPH:

La detección de ADN-VPH tiene tres aplicaciones clínicas:

- ✓ Pesquisa en pacientes asintomáticas, sola o en combinación con citología: utilización del Hc2 para los tipos virales de alto riesgo en mayores de 30 años (EE.UU), por su alta sensibilidad (98 %) para lesiones de alto grado.
- ✓ Seguimiento en mujeres tratadas por lesiones de alto grado, para detectar falla terapéutica o recurrencia:
- Mujeres tratadas aun presentan mayor riesgo de cáncer cervical invasivo durante 10 a 20 años después, comparada con la población general.
- ADN-VPH detecta enfermedad residual más temprano, con mayor sensibilidad y similar especificidad, comparada con la citología como método de seguimiento (5).

Está claro que para identificar mujeres con un riesgo aumentado para neoplasia cervical la detección de ADN-VPH sola no es suficiente, hay que combinar

la citología con el ensayo molecular, para optimizar el valor predictivo positivo y negativo.

En vista de que la persistencia de VPH es un factor de riesgo para desarrollar cáncer de cuello uterino, se pueden utilizar métodos moleculares para determinar persistencia viral.

### 3. MÉTODOS INMUNOHISTOQUÍMICOS

- Determinación de P16:

✓ Es una proteína, implicada en la fosforilación de la proteína del retinoblastoma (Rb). Cuando la proteína E7 del VPH altera el mecanismo de retroalimentación se produce una sobre expresión de la proteína P16, la cual puede ser detectada por métodos inmunohistoquímicos.

✓ Se correlaciona muy bien con la progresión de lesiones cervicales, pues permite evaluar la disfunción de la pRb (6).

- Otros marcadores: CDC6 y MCM5

✓ Son proteínas inductoras en la replicación del ADN de células normales y en caso de células tumorales estas proteínas se encuentran sobre expresadas y su detección es un indicador de lesiones preneoplásicas.

✓ El MSM5 se correlaciona mejor con el grado de displasia y el CDC6 se relaciona con lesiones de alto grado e invasivas (7).

### 4. CONCLUSIONES

- Citología como método de pesquisa.
- Colposcopia como evaluación complementaria del cuello uterino en donde esté disponible el equipo y el personal médico entrenado.
- Biopsia de cuello uterino como método diagnóstico para decidir el tratamiento a seguir en presencia de una lesión cervical.
- Realización de tipificación de VPH por el método disponible sólo en casos de seguimiento en persistencia y pacientes con citologías que reporten células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) y citologías negativas en mayores de 35 años. No se justifica la realización de tipificación de VPH en pacientes con lesiones premalignas diagnosticadas por biopsia de cuello uterino, salvo en los casos de recurrencia o investigación.

- Métodos inmunohistoquímicos todavía en etapa experimental para correcta evaluación de su utilidad diagnóstica.

#### REFERENCIAS

1. Nanda K, McCrory C, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytology abnormalities: A systematic review. *Ann Intern Med.* 2000;132:810-819.
2. Davey E, Barrat A, Irvig L, Chan FS, Macaskill P, Mannes P, et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: A systematic review. *Lancet.* 2006;367:122-132.
3. Wu S, Meng L, Wang S, Ma D. A comparison of four screening methods for cervical neoplasia. *Int J Gynecol Obstet.* 2005;91:189-193.
4. Molijn A, Kleter B, Qiunt W, van Doorn LJ. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. *J Clin Virol.* 2005;32(Suppl 1):43-51.
5. Costa S, De Simone P, Venturoli S, Cricca M, Zerbini ML, Musiani M, et al. Factors predicting human papillomavirus clearance in cervical intraepithelial neoplasia lesions treated by conization. *Gynecol Oncol.* 2003;90:358-365.
6. Ishikawa M, Fujii T, Saito M, Nindl I, Ono A, Kubushiro K, et al. Overexpression of p16<sup>ink4a</sup> as an indicator for human papillomavirus oncogenic activity in cervical squamous neoplasia. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16:347-353.
7. Murphy N, Ring M, Heffron CCB, King B, Killalea AG, Hughes C, et al. P16<sup>ink4a</sup>, CDC6 and MCM5: Predictive biomarkers in cervical preinvasive neoplasia and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2005;58:525-534.

## Manejo del VPH ante una visión multidisciplinaria Manejo del paciente con virus de papiloma humano (VPH)

#### Coordinador:

Dr. Humberto Acosta (Ginecólogo)

#### Participantes:

Dr. Ricardo Pérez Alfonso (Dermatólogo)  
 Dr. Jaime Piquero Casal (Dermatólogo)  
 Dra. Marta Sánchez (Dermatólogo)  
 Dr. Pooneh Seyeddi (Otorrinolaringólogo)  
 Dr. Juan Emmanuelli (Otorrinolaringólogo)  
 Dra. Gioconda Porras (Otorrinolaringólogo)  
 Dr. Oscar Briceño (Urologo)  
 Dr. Ricardo Soto La Rosa (Urologo)  
 Dra. Indira Centeno (Ginecólogo)  
 Dr. Isaac Benjamin (Ginecólogo)  
 Dr. Gustavo Pagés (Ginecólogo)  
 Dr. José Valentin Figueira (Ginecólogo)

### 1. MANEJO DERMATOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR VPH:

Los papovavirus (de **pa**-piloma humano, **po**-liosis del hamster y **va**-cuolar del mono) son virus DNA de la familia *papovaviridae*, La especie con facultad de infectar al hombre es el virus del papiloma humano (VPH), perteneciente a la subfamilia *Papillomaviridae* a su vez miembro de la familia papovaviridae. Este VPH y sus diferentes subtipos virales son capaces de causar verrugas en la piel, genitales y mucosas como las de la laringe y el cervix, teniendo además capacidad oncogénica (1).

Todos los papillomavirus son huéspedes específicos. Una especie de virus infecta solamente una especie de huésped y no infecta especies heterólogas. El VPH infecta únicamente humanos.

De acuerdo al subtipo viral presente este poseerá una manifestación y localización particular como se muestra a continuación (2):

- Verruga vulgar, plantar y palmar: 1-2-4-26-28-29-37-41-57-60-63-65.
- Verruga plana: 3-10-28-49.
- Verrugas anogenitales, cervicales, orofarínge y vías respiratorias con bajo riesgo oncogénico: 6-11-13-30-32-34-40-42-44-55-57-59-70.

- Verrugas anogenitales, papilomas y displasias cervicales, papilomatosis bowenóide, cáncer de genitales y orofaringe con alto riesgo oncogénico: 16-18-31-33-35-39-40-45-51-59-61-62.
- Epidermodisplasia verruciforme: 5-8-9-12-14-15-17-19-27-37-46-47-49-50.

Usualmente, el resultado de la infección es la formación de un crecimiento benigno, verruga o papiloma, ubicado en cualquier lugar del cuerpo, pudiendo permanecer en forma subclínica por largos períodos de tiempo.

Aún no se conoce cómo este virus tiene la capacidad de penetrar la piel intacta; se sospecha que los microtraumas facilitan su acceso a las capas más profundas de piel y mucosas.

El diagnóstico de las verrugas comunes se basa en su presentación clínica, su localización anatómica y su histología (3,4). En la mayoría de los casos no es necesaria la identificación del genotipo viral, pues todos corresponden a tipos de bajo riesgo o benignos (VPH 11 en papilomatosis laríngea; verrugas vulgares: VPH 2, 27 y 57; verrugas planas: 3 y 10; manos y pies: VPH 1).

Ninguno de los exámenes disponibles para la detección de genotipos mucosos ha sido aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA), para su utilización en tipos cutáneos.

El manejo de las lesiones por VPH a nivel cutáneo mucoso por el dermatólogo va a depender de (4) la ubicación, extensión, tamaño, número, tipos de verrugas, estatus inmunológico y el mutuo acuerdo con el paciente y sus necesidades. De resultar clínicamente sospechosa la lesión, se debe practicar estudio anatomopatológico; la tipificación del VPH sólo se realizará según la evolución de la lesión o con fines de descarte oncológico.

Es importante realizar diagnóstico diferencial con lesiones verrugosas como: queratosis seborrética, carcinoma verrugoso, micosis profunda (esporotricosis), leishmaniasis, epidermodisplasia verruciforme, condiloma gigante Buschke-Lowenstein, carcinoma cuniculatum, papulosis bowenóide, relacionadas algunas de ellas con tipos de VPH 6 y 11.

## TRATAMIENTO

En la actualidad, no existe un fármaco específico contra el VPH, de uso sistémico, que presente un bajo

perfil de toxicidad y eficacia comprobada.

La terapia se dirige a la utilización de métodos que destruyan las células infectadas, a través de terapias físicas, químicas o quirúrgicas.

En la literatura médica, se encuentran múltiples tratamientos contra el VPH, pero son escasos los trabajos aleatorizados y con seguimiento a largo plazo.

La existencia de múltiples modalidades terapéuticas indica que no hay ninguna efectiva.

Estas pueden ser divididas en (5):

- Destructivas
- ✓ Queratolíticos (ácido salicílico del 20 %-40 %): El uso de queratolíticos a base de ácido salicílico mezclado o no con ácido láctico en concentraciones variables desde el 10 % al 40 % diluidos en cremas geles o colodión flexible es muy efectivo en las verrugas cutáneas. La efectividad de los queratolíticos e irritantes locales, es similar a la crioterapia, lo cual fue demostrado en un meta-análisis, con la ventaja de que puede ser aplicado por el propio paciente, y a un menor costo económico. El sistema de revisión Cochrane 2006 (6) demostró que la efectividad del ácido salicílico era mejor que el placebo. La mayoría de los estudios analizados eran de baja calidad metodológica. Además se encontró gran heterogeneidad entre los estudios en cuanto a diseño, metodología y resultados. La aplicación debe ser muy constante, en forma diaria, en las noches (oclusivo), retirando previamente la capa de queratina que recubre las verrugas. Los efectos adversos pueden ser considerables, por lo cual los pacientes deben graduar la utilización según tolerancia. No debe utilizarse en áreas extensas, ni en altas concentraciones, especialmente en niños, pues se ha reportado toxicidad sistémica (salicilismos). Puede utilizarse en forma asociada, en verrugas recalcitrantes asociado a otras terapias como por ejemplo ácido salicílico + crioterapia + imiquimod.
- ✓ Crioterapia: consiste en la aplicación de nitrógeno líquido en la verruga, a través de un fino spray, una probeta o congelando directamente la lesión con criosondas. El mecanismo de acción es la producción de una necrosis epidérmica y dérmica, junto a una trombosis de la microvasculatura dérmica. Se recomienda repetir el tratamiento cada dos o tres semanas, y en cada sesión utilizar

una técnica de: congelación —descongelación— congelación, hasta que aparezca un halo blanquecino (frente de congelación) en unos pocos milímetros alrededor de la lesión. Esta técnica ha demostrado ser más efectiva que una sola congelación (7). La duración de la congelación aconsejada es a tolerancia del paciente. En un estudio de revisión de terapias de VPH, la criocirugía fue igual de efectiva que el ácido tricloroacético y más efectivo que el podofilino. No existe evidencia suficiente sobre la efectividad de la crioterapia versus placebo, pero sí que ésta debe ser aplicada por lo menos en dos congelaciones para ser más efectiva.

- ✓ Ácido tricloroacético del 30 % al 90 %: junto al ácido bicloro-acético (BCA) son agentes cáusticos que destruyen las verrugas por coagulación química de las proteínas y destrucción directa del ADN viral. Pese a que estas preparaciones son ampliamente utilizadas, no han sido completamente estudiadas (no existen publicaciones de BCA). Sólo se reportan dos estudios aleatorizados, comparativos entre crioterapia y TCA, con resultados de eficacia similares, y un tercer estudio comparativo, como adyuvante a la terapia con podofilino, sin mostrarse mayor mejoría con el uso conjunto de ambas terapias, en comparación con podofilino solo. Es el tratamiento de elección en mujeres embarazadas, con verrugas genitales, con una efectividad de ~ 90 % y una recurrencia de ~ 6 % (5). Es un tratamiento económico, pero requiere de una colocación con extremo cuidado, ya que, su aplicación excesiva, puede dañar áreas adyacentes. Se aplica una pequeña cantidad directamente sobre la verruga, se deja secar, desarrollándose un color blanco en la verruga. Puede neutralizarse con alcohol o agua, si produce mucho dolor. De requerirse, puede repetirse su uso semanalmente.
- ✓ Excisión quirúrgica
- ✓ Electrocoagulación y curetaje
- ✓ Ácido nítrico tópico
- ✓ Cantaridina tópica 0,7 %
- ✓ Ácido retinóico tópico 0,05 al 1 % para verrugas planas
- ✓ Láser CO<sub>2</sub>, Erbiun: YAG (colorante de láser pulsado)
- ✓ Fotodinamia con ácido aminolevulínico (ALA)
- ✓ Fotodinamia con ácido metilaminolevulinato (MALA)

No es posible establecer las indicaciones claras para la elección del método quirúrgico, pues esto depende de la distribución de las lesiones, su tamaño y la experticia del cirujano. No se han publicado estudios que muestren, en forma estadísticamente significativa, que alguna de las terapias quirúrgicas utilizadas sea mejor que otra. Todos los miembros del equipo que utilizan, tanto la electrocirugía como la cirugía con láser, deben usar mascarillas quirúrgicas y extractor de humo, dado la presencia de virus viable en los extractores.

- Inmunomoduladores
- ✓ Sensibilizantes tópicos: Dinitroclorobenceno (DNCB), Di-butil éter del ácido escuárico y difenciprona: pueden ser usados como sensibilizantes de contacto en pacientes con verrugas recalcitrantes. DNCB tópico: 0,5 % al 1 % en acetona o vaselina, actúa como antígeno incompleto, induce inmunidad local con las sensibilizaciones sucesivas. La solución es aplicada en 1 cm<sup>2</sup> de piel sana, en la cara interna del brazo no dominante, para provocar una sensibilización y luego, se aplica directamente en la verruga. Algunos autores recomiendan la sensibilización inicial directamente sobre la verruga. Dado el riesgo de inducir reacciones de contacto alérgicas, severas con vesículas y ampollas es preferible evitar su uso en verrugas faciales y usarlo con mucha precaución en áreas genitales. Dado los reportes de riesgo teórico de teratogenicidad, del DNCB, por el test de Aimes, se ha cambiado su uso por difenciprona o dibutil ester del ácido esquárico sin teratogenicidad conocida.
- ✓ Imiquimod/Resiquimod: es un análogo de nucleótidos que, aplicado en forma tópica, actúa como un modificador de la respuesta inmune, induciendo la producción de  $\alpha$  interferón y factor de necrosis tumoral (FNT- $\alpha$ ). Actualmente se comprende la importancia de la respuesta inmune innata (barreras epiteliales, fagocitos y complemento) y, en especial, de las células dendríticas y macrófagos, para activar una respuesta inmune específica. El imiquimod utilizado en forma tópica actúa como un ligando de los receptores *Toll-like 7*, induciendo la producción de  $\alpha$  interferón y otras citoquinas pro-inflamatorias (5). Existe una segunda generación de moléculas, como el resiquimod, que es capaz de activar los receptores *Toll-like 8*, que se

- encuentran actualmente en fase de evaluación para patologías virales, tales como infecciones por virus herpes simplex. En su conjunto, estos modificadores de respuesta se presentan como una opción terapéutica promisorio. Los pacientes deben aplicarse el imiquimod al 5 % crema, una vez al día, al acostarse, generalmente tres veces por semana, durante hasta 16 semanas. Son comunes las reacciones inflamatorias locales, en forma moderada a grave, las que se resuelven al suspender la terapia durante dos semanas. Su eficacia está demostrada en las verrugas genitales, con una respuesta local hacia las ocho semanas de uso, muy por el contrario a terapias que actúan en forma inmediata (ácido tricloro-acético y podofilino). En las verrugas cutáneas recalcitrantes, su uso diario, nocturno, oclusivo, aumenta su efectividad. La asociación con otras terapias coadyuvantes, como DNCB, ha sido reportado como de utilidad.
- ✓ Interferón alfa 2: usado semanal, intralesional en vulva y pene ha demostrado su eficacia sólo en trabajos aleatorizados, con pequeños grupos de pacientes. Lo más significativo ha sido la reducción del área comprometida por la verruga, usándose como terapia coadyuvante junto al podofilino.
  - ✓ Cimetidina: usada vía oral, a altas dosis, aumenta la respuesta inmunitaria bloqueando los receptores de las células T-supresoras. No existen en la literatura científica revisiones sistemáticas, sólo trabajos aleatorizados con escaso número de pacientes, por lo cual su respuesta no es clara en relación con las terapias tópicas (crioterapia y ácido salicílico).
  - ✓ Inosine pranobex: esta molécula es también un inmunomodulador inespecífico como la cimetidina, pero existe una mayor evidencia de su eficacia. Se utiliza como terapia adyuvante a otras terapias como la crioterapia, ácido salicílico y podofilino.
  - Agentes antiproliferativos
  - ✓ Bleomicina intralesional: es considerada una terapia de tercera línea en las verrugas cutáneas. Presenta actividad anti-mitótica, uniéndose al ADN, y actividad antiviral. La infiltración debe ser superficial, previa anestesia local, hasta lograr el blanqueamiento total de la verruga. Debe advertirse al paciente de signos francos inflamatorios en los próximos días posinfiltración, incluso necrosis del área infiltrada. El fármaco debe ser usado con precaución en las zonas peri-ungueales, dado el riesgo de comprometer la matriz. La bleomicina, como quimioterápico debe evitarse su uso durante el embarazo por riesgo de teratogenicidad.
  - ✓ 5-fluoracilo tópico al 5 % (8): aparece con un porcentaje mucho menor de recidiva, pero los estudios en los que se basa esta afirmación presentan un número insuficiente de pacientes y su metodología es poco clara. En la actualidad es poco utilizado, dada su escasa respuesta en la práctica clínica (similar respuesta al podofilino), y la presencia de efectos colaterales, tales como erosión e irritación considerables.
  - ✓ Podofilino: es un extracto alcohólico de rizomas y raíces de plantas (*Podophyllum peltatum* y *P. emodi*), que presenta un efecto anti-mitótico al unirse en forma irreversible a la tubulina, siendo capaz además de destruir los viriones del VPH en 85 % de la verrugas tratadas. Estos extractos no son estandarizados y se han descrito efectos mutagénicos (por los compuestos flavonoides quer-cetina y kenferol), y efectos sistémicos irreversibles de intoxicación: vómitos, coma, depresión respiratoria, hematuria, falla renal, y muerte por afectación médula ósea. Por esta razón, se recomienda utilizar <0,5 mL de podofilino o un área menor a 10 cm<sup>2</sup> y, para reducir la irritación local, lavar la zona en 1 a 4 horas posaplicación.
  - ✓ Podofilotoxina: extracto purificado de podofilino, se une a los microtúbulos, inhibe las mitosis e induce necrosis de las lesiones, efecto que es máximo a los 3 ó 5 días de uso y en particular en las primeras dos semanas de aplicación. Se presenta en una concentración de 0,5 % solución, gel o crema al 0,15 %. La aplicación se realiza dos veces al día durante 3 días, seguido por 4 a 7 días sin tratamiento. Este ciclo puede ser repetido durante 4 semanas. Los efectos adversos locales son moderados, especialmente cuando los resultados son favorables. No posee reportados efectos oncogénicos ni teratogénicos. No tiene efecto en verrugas muy queratinizadas, habiéndose reportado una baja efectividad en verrugas cutáneas.
  - ✓ Cidofovir en gel al 3%: es un análogo de nucleótidos que actúa sobre el ADN viral. Se aplica en crema al 1 % o gel 3 % 5 días a la semana. Se demostró su efectividad en pacientes portadores de verrugas perianales, con una efectividad promedio de 32 % a las 12 semanas de uso, tanto en pacientes inmunocompetentes como pacientes con SIDA. Los reportes indican una baja recurrencia del 3,7 % al año de seguimiento. El único efecto adverso encontrado fue dolor, en un tercio de los pacientes.

Cidofovir en crema se puede preparar a partir de las ampollas para uso parenteral.

- Otras terapias
- ✓ Hipnosis
- ✓ Involución espontánea.

## 2. MANEJO DEL OTORRINOLARINGÓLOGO

Existen lesiones orales, nasales y laríngeas; siendo la de más difícil manejo la papilomatosis laríngea.

La incidencia de papilomatosis juvenil y papilomatosis adulta es de 4,3 y 1,8 por cada 100 000 habitantes.

Es pertinente señalar que una de las alternativas para la prevención de papilomatosis juvenil, consiste en realizar cesárea segmentaria cuando se evidencie VPH en vulva y/o vagina; sin embargo, hay estudios que no han demostrado un efecto protector con dicha técnica al compararlo con parto vaginal, en cuanto a la incidencia de VPH en lactantes (9).

El tratamiento va a depender de la edad y la extensión de la lesión. Se debe realizar biopsia con extirpación de la lesión con cualquier método, entre ellos: láser de CO<sub>2</sub>, láser de cristal de fosfato de titanio potásico (KTP) o láser de contacto a través de microlaringoscopia o microdebridador como instrumentación fría, también se utiliza de manera ambulatoria el láser de pigmentos pulsado mediante endoscopia flexible.

Deben realizarse evaluaciones periódicas a los 7 días, al mes, trimestral hasta culminar un año y luego anualmente.

### Protocolo de interferón

El interferón se ha usado ampliamente como tratamiento adyuvante en papilomatosis laríngea. Inicialmente su uso era sistémico en dosis subcutánea, pero se apreciaban efectos sistémicos indeseables, por lo que se está utilizando en el tratamiento del VPH laríngeo, la colocación intralesional con dosis variables dependiendo del protocolo a usar, que siempre son una fracción de la dosis subcutánea.

El cidofovir se puede utilizar en protocolo de 4 dosis con intervalos de 15 días, con control hepático previo y pos aplicación, siendo la primera aplicación en el momento de la resección, y las próximas tres se realizan transcutáneas en el consultorio. La dosis va a depender de la edad del paciente.

En pacientes con papilomatosis juvenil siempre utilizar terapia combinada y en los casos de la papilomatosis de adultos dependerá de la extensión de la lesión.

## 3. MANEJO DEL URÓLOGO

La valoración urológica se realiza en dos tipos de pacientes:

- Los que su pareja refieren por infección por el virus del papiloma humano.
- Los que presentan lesión visible, sangrado uretral o cambios miccionales.

Durante el examen físico se debe hacer énfasis en el surco balano prepucial, porque es el sitio afectado con mayor frecuencia.

Las características que presentan las lesiones son: múltiples, de aspecto espicular, verrugas aisladas y con tendencia a formar cúmulos, así como máculas rugosas de color marrón. No deben confundirse con las llamadas pápulas perladas del pene, una condición no patológica, que se observa como puntos blanquecinos múltiples a todo lo largo del surco balano prepucial.

La presencia de áreas acetoblancas, posterior a la aplicación de ácido acético, sugiere la presencia de VPH, por lo cual se recomienda la toma de citología y biopsia.

Es recomendable realizar estudios endoscópicos con la finalidad de evaluar la uretra, el cuello vesical e incluso la vejiga y, de encontrar lesiones, éstas serán biopsiadas para corroborar el diagnóstico, porque aproximadamente el 50 % del cáncer de pene está asociado a infección por VPH (10).

Entre los diferentes métodos de tratamiento se encuentran:

- Para las lesiones externas, la aplicación local de ácido tricloroacético al 85 %, podofilino, la criocoagulación, la electrocoagulación, el láser, la remoción quirúrgica, entre otros.
- Para las lesiones internas aparte de la extirpación y biopsia endoscópica, se pueden tratar con la aplicación de cistostáticos como el 5-fluoracilo.

## 4. MANEJO DEL GINECÓLOGO

La incidencia de infección por VPH es variable y en Venezuela la misma no ha sido publicada.

El cáncer de cuello uterino presenta en el país una mortalidad de 1 606 y una incidencia de 3 671 para el

año 2006, colocándose en primer lugar de mortalidad e incidencia por cáncer en mujeres (11).

Existen diversos genotipos de VPH que inducen lesiones premalignas en vulva, vagina, cuello uterino, ano y periné; entre ellos, los genotipos 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 entre otros (12).

De igual manera, existen genotipos asociados a lesiones benignas o de bajo riesgo oncogénico entre los que destacan el 6 y el 11, causantes del 90 % de las lesiones, y 40, 42, 44, que se presentan con menos frecuencia (13).

Debido a esto, se sugiere realizar vulvoscopy, vaginoscopy, anoscopy y colposcopy diagnósticas en pacientes que presentan lesiones por VPH, células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), células escamosas atípicas con alta probabilidad de presentar lesión de alto grado (ASC-H) o lesiones intraepiteliales (LIE) o aquellas que refieren lesiones en su pareja sexual.

#### • Tratamiento a nivel de vulva

Es similar a la verruga cutánea, con precaución en las áreas cutáneo mucosas. Se sugiere no usar queratolíticos en la mucosa vaginal, excepto en casos individualizados en los que se recomienda el ácido tricloroacético.

En relación con la neoplasia intraepitelial vulvar (VIN), asociada con el virus del papiloma humano, se presenta en el 80 %-90 % de los casos; sin embargo, la etiología o factores de riesgo para los distintos grados de VIN y de cáncer invasor son diferentes; por lo que actualmente la terminología empleada para VIN es la siguiente (14):

- ✓ VIN I es un hallazgo histológico poco común con cambios celulares basales mínimos que generalmente son reactivos o efectos del VPH; no se considera una lesión premaligna. El tratamiento es local.
- ✓ VIN II y III se combinan como una sola categoría diagnóstica: VIN de alto grado y se sugiere extirpación local.

Para la toma de muestra se recomienda, previa infiltración local con lidocaína y realizar un elabón en el sitio de la lesión, practicar la incisión con una pinza de biopsia y luego cauterizarla. En la zona que involucren folículos pilosos la extirpación debe ser mayor (más de 1 cm). También se puede realizar el tratamiento local de las lesiones con imiquimod (14).

#### • Tratamiento a nivel de la vagina

El cáncer de vagina es el menos frecuente de las neoplasias del tracto genital femenino con una incidencia de menos del 1 % (15); en Venezuela es de 0,26 % para 2006 (11). Lesiones verrugosas se deben tratar con 5-Fluoracilo cuando son extensas, y en casos confirmados con estudio anatomopatológico, se puede usar el ácido tricloroacético al 70 %-80 % y/o la cauterización.

#### • Tratamiento a nivel del cuello uterino

Las lesiones cervicales relacionadas con VPH deben ser tratadas sobre la base del diagnóstico citohistológico, así como de las condiciones y necesidades de la paciente (16).

Existe la tendencia general a tratar las LIE de bajo grado mediante extirpación por ser, sólo en el 30 % de los casos, precursoras de cáncer invasivo. Sin embargo, su manejo es controversial, porque algunos autores sugieren seguimiento citológico y/o colposcópico. El consenso recomienda desde la simple observación y seguimiento periódico estricto o el tratamiento con crioterapia, cauterización, láser y exéresis dependiendo de los recursos y preferencia del operador. En paciente nulíparas, se debe tener precaución en el margen de destrucción de la lesión para evitar estenosis de canal cervical u otras lesiones que comprometan la fertilidad.

El manejo de mujeres con células escamosas atípicas es dependiente del resultado de la citología; cuando es clasificada como ASC-US o ASC-H, la Sociedad Americana de patología cervical y colposcopia recomienda que se deben realizar dos citologías repetidas en intervalo de 6 meses, colposcopia inmediata o prueba de ADN-VPH (15).

Las mujeres con ASC-H, perimenopáusicas con LIE de bajo grado y todas aquellas con LIE de alto grado o células atípicas glandulares (salvo que se trate de patología endometrial), deben ser referidas para evaluación colposcópica inmediata.

El consenso recomienda el uso de la colposcopia y biopsia dirigida de rutina en las siguientes condiciones:

- ✓ Pacientes con alteraciones citológicas.
- ✓ En caso de lesión exocervical focal y extensa con canal libre, en mujeres no embarazadas; si el resultado es neoplasia intraepitelial cervical (NIC) II o NIC III se debe proceder a escisión de toda la lesión y de la zona de transformación, mediante una

conización. Si la paciente está embarazada y no hay carcinoma invasor, se debe diferir el tratamiento hasta el puerperio (17), debido a que la progresión de las mismas es muy baja y la tasa de regresión es alta durante el posparto; aunado a las altas tasas de complicaciones como el sangrado y el parto pretérmino. De ser necesario un procedimiento excisional (carcinoma invasivo de cuello uterino) es preferible realizarlo las primeras 12 semanas de embarazo.

En caso de lesión endocervical se debe realizar conización hacia el canal endocervical.

- ✓ En adolescentes es altamente probable que las lesiones asociadas a VPH regresen espontáneamente, por lo que una paciente que presente una biopsia que sea informada como NIC II y tenga una muestra endocervical negativa para anomalías endocervicales, se puede hacer manejo conservador con evaluaciones citológicas y colposcópicas en intervalos de cada 3 a 6 meses dependiendo del resultado de la tipificación. En caso de llenar los criterios para la realización de una conización, se considerará como primera opción practicarla por radiofrecuencia, debido a que produce menos secuelas a nivel de cuello uterino (18).

### CONCLUSIONES

El diagnóstico citológico e histológico es el pilar fundamental en las diversas especialidades.

El tratamiento va a depender de la edad, extensión y ubicación de la lesión, morfología de las lesiones, estado inmunológico y el mutuo acuerdo con el paciente y sus necesidades.

Existen múltiples herramientas terapéuticas, utilizables en el campo ginecológico, dermatológico, otorrinolaringológico y urológico; como lo son tratamientos destructivos, inmunomoduladores y antiproliferativos.

El podofilino/podofilotoxino y el ácido salicílico constituyen la primera opción costo-beneficio en verrugas cutáneas. La segunda línea de tratamiento para verrugas cutáneas vulgares es la crioterapia, mientras que en las recalcitrantes se incluye la crioterapia, electro-cirugía y la bleomicina intralesional, en conjunto con imiquimod oclusivo, inosine pranobex o dinitro-clorobenceno.

En la papilomatosis laríngea el tratamiento de primera y segunda línea lo constituyen el interferón y cidofovir.

En el caso de verrugas genitales, la primera y segunda línea incluye el tratamiento quirúrgico y el uso de imiquimod. La crioterapia y el ácido tricloroacético son generalmente terapias de tercera línea, salvo en el caso de verrugas del meato urinario y mujeres embarazadas, respectivamente.

En las verrugas recalcitrantes genitales, se recomienda emplear terapia de tercera línea, incluyendo cirugía, en combinación con imiquimod y cidofovir.

### REFERENCIAS

1. Fazel N, Wilczynski S, Lowe L. Clinical, histopathologic and molecular aspects of cutaneous human papillomavirus infections. *Dermatol Clin.* 1999;17:521-536.
2. Beutner K. Human papillomavirus and human disease. *Am J Med.* 1997;102:9-15.
3. Kenneth A A. Diagnosis and management of human papillomavirus infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:1007-1008.
4. Bigby M, Gibbs S. Warts. *Clin Evid. BMJ.* 2005;14:14-27.
5. Lacey CJN. Therapy for genital human papillomavirus-related disease. *J Clin Virol.* 2005;32 (Suppl):82-90.
6. Gibbs S, Harvey I. Topical treatments for cutaneous warts. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006. Jul 19;3:CD001781
7. United Kingdom National Guideline on the Management of Anogenital Warts 2007. <http://www.bashh.org/documents/86/86.pdf>.
8. Beutner KR, Ferenczy A. Therapeutic approaches to genital warts. *Am J Med.* 1997;102:28-37.
9. Tseng Cj, Liang CC, Soong YK, Pao CC. Perinatal transmission of human papillomavirus in infants: Relationship between infection rate and mode of delivery. *Obstet Gynecol.* 1998;91(1):92-96.
10. Micali G, Nasca MR, Innocenzi D, Schwartz RA. Penile Cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(3):369-391.
11. MPPS. Registro Central de Cáncer. Venezuela 2008.
12. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Muñoz N, Villa LL. HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine.* 2006;24(Suppl 3):25-34.
13. Muñoz N, Castellsagué X, Berrington de González A,

- Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):1-10.
14. Hatch KD. Vulval intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;94(Suppl 1):32-55.
  15. Denny L, Ngan HYS. Malignant manifestations of HPV infection. Carcinoma of the cervix, vulva, vagina, anus and penis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;94(Suppl 1):50-55.
  16. Spitzer M. Screening and management of women and girls with human papillomavirus infection. *Gynecol Oncol*. 2007;107(Suppl 1):14-18.
  17. Kurman RJ, Henson DE, Herbst AL, Noller KL, Schiffman MH. Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. *JAMA*. 1994;271(23):1866-1869.
  18. Wright TC, Massad S, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D for the American society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference 2006 Consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Oncology review*. [www.ajog.org](http://www.ajog.org)

## Vacuna profiláctica para VPH: visión del pediatra

Coordinador: Dr. José Levy Mizrahi

Dr. Amando Martín

Dra. Sonia Parra

Dra. Maria M. Pérez

Dra. Fanny Carrero

Dra. Mary Carmen Ferreiro

Dra. Georgette Daoud

Dra. Isabel Chávez

### 1. INTRODUCCIÓN

En la última década, se ha resuelto en forma inequívoca la etiología viral del cáncer de cuello uterino, y de una fracción importante (60 % a 80 %) de otros tipos de cáncer del tracto genital femenino (vulva, vagina, ano) y masculino (pene y ano), siendo el virus del papiloma humano (VPH) el agente relacionado (1). Los mismos tipos de VPH están implicados en un 10 %-20 % del cáncer de la cavidad oral y de faringe. Los estudios epidemiológicos han confirmado que la exposición de las mujeres al VPH ocurre de forma muy precoz al iniciar las relaciones sexuales y que la susceptibilidad del cuello uterino de la mujer adolescente es mayor, de forma que las infecciones en esta edad predisponen a un riesgo superior de persistir y de progresar a lesiones de alto grado y a cáncer. Ante esta realidad, la mejor intervención preventiva sería la administración de una vacuna profiláctica contra VPH antes del inicio

de las relaciones sexuales y prioritariamente a las niñas pre-adolescentes y adolescentes (2).

Los pediatras juegan un papel clave en la difusión y aceptación de las vacunas, su prescripción y el logro de una elevada cobertura en la población de escolares y adolescentes, esto hace que sea el primer promotor en la nueva estrategia de prevención de un cáncer típico de la mujer joven y adulta.

La enfermedad por VPH en la edad pediátrica, cuya manifestación clínica principal son las verrugas ano genitales, aunque no hay datos que reflejen la situación real, ha presentado un incremento de 5 veces en la frecuencia de verrugas genitales tanto en niños como en adultos desde 1966 a 1981.

En Venezuela sólo se tienen datos aislados de centros médicos que atienden a la población infantil. Por ejemplo, la experiencia de 56 casos en niñas, con verrugas ano-genitales evaluadas en el servicio de ginecología infanto juvenil del Hospital de Niños "J.M de Los Ríos", en el período del 2000 al 2005. Otros datos reportados por la Unidad de Infecciones de Transmisión Sexual (ITS), del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas, durante el período 1993-2007, reflejan un promedio de 5 nuevos casos por año hasta 1993, pero a partir de 1995, se aprecia un incremento del doble de los casos y para el 2007 las cifras se cuadruplicaron (datos no publicados). Este incremento de riesgo de infección por virus del VPH, está relacionado al inicio temprano de la actividad sexual, relaciones promiscuas y la falta de educación sexual tanto de los padres como de los jóvenes.

## 2. MECANISMO DE TRANSMISIÓN Y ADQUISICIÓN DEL VPH

Aunque se considera una enfermedad de transmisión sexual, existen otros mecanismos potenciales de transmisión no sexual en la edad pediátrica que hay que considerar como la directa de persona a persona (heteroinoculación) o autoinoculación, transmisión perinatal y, en casos aislados, por fómites.

Puede haber infección persistente latente en niños; en un estudio de 76 familias en Finlandia donde uno o los dos padres tenían VPH, 15 % de los neonatos tenían ADN de VPH detectable ya sea oral o genital, un 21 % se detectó a los 6 meses de edad y permaneció en un 10 % a los 24 meses (3).

## 3. CLÍNICA EN LA EDAD PEDIÁTRICA

La presentación más frecuente son verrugas anogenitales, luego infecciones respiratorias como verrugas orales y papiloma laríngeo. La presencia de verrugas genitales en niños está menos estudiada que en la población general, la edad de presentación es alrededor de los 2 a 5 años, el tipo de VPH es similar al del adulto (tipos 6 y 11).

La papilomatosis respiratoria es una enfermedad de distribución bimodal con una mayor frecuencia de los 2 a 4 años de edad y de los 20 a 40 años de edad en la etapa adulta; usualmente es causada por los genotipos 6 y 11, aunque histológicamente son benignos pueden causar morbilidad significativa debido a su naturaleza recurrente y pueden estar eventualmente relacionados con cáncer de cabeza y cuello.

## 4. PREVENCIÓN

De los más de 200 tipos de VPH, los genotipos 16 y 18 están implicados en el 70 % de los casos de cáncer de cuello uterino (4) y los 6 y 11 en el 90 % de los casos de verrugas anogenitales.

La prevención puede ser primaria con el uso de vacunas, y/o secundaria con el tratamiento de las personas afectadas para detener o evitar el progreso de la enfermedad.

Los tipos de vacunas contra el VPH pueden ser profilácticas y terapéuticas, las primeras ayudarían al sistema inmunológico a reconocer y destruir el agente antes de que la infección quede completamente establecida y las segundas inducirían al sistema

inmunológico a destruir el virus una vez establecida la enfermedad.

La vacunación tendría el potencial de reducir en dos terceras partes el número de muertes por cáncer cervical en el mundo, si todas las mujeres se vacunaran y si la protección resultara ser a largo plazo. Además, las vacunas pueden disminuir la necesidad de cuidados médicos, biopsias y procedimientos invasivos asociados con el seguimiento después de pruebas anormales de Papanicolaou, lo que ayudará a reducir costos. Otro impacto sería la reducción del contagio a la población infantil.

Una vacuna preventiva ideal debería permitir la reducción sustancial de las enfermedades más frecuentemente relacionadas con el virus del VPH, en el caso de los genotipos 6 y 11, reducir en un 90 % la incidencia de verrugas anogenitales tanto en hombres como en mujeres y para los genotipos 16 y 18, reducción en un 70 % del cáncer de cuello uterino y otros tipos de cáncer genital y anal. En menor proporción se describen otros órganos afectados por el genotipo 16, ocasionando cáncer de cabeza, cuello, esófago y faringe, estas patologías también serían reducidas con el uso de la vacuna profiláctica.

Para que una vacuna profiláctica contra VPH sea ideal debe reunir los siguientes atributos:

- Segura y con alta eficacia.
- La protección debe perdurar en el tiempo y conferir una reducción sustancial de la incidencia de cáncer cervical.
- Accesible a toda la población.
- Económica.

Las vacunas contra VPH profilácticas que han sido probadas en ensayos clínicos, se componen de proteínas L1 tipo específicas que se auto-ensamblan en VLPs (*virus like particles*-partículas parecidas a virus) recombinantes, no infecciosas. Actualmente existen dos vacunas: una bivalente que contiene los genotipos 16, 18 y otra tetravalente con 16,18, 6 y 11.

### Seguridad

Ambas vacunas han demostrado una buena tolerancia en los estudios realizados. Ninguna de las mujeres en los grupos de estudio y control demostró reacciones secundarias serias. De las reacciones locales, sólo fueron descritas en la zona de vacunación

dolor, enrojecimiento e induración, en un 86 % con la vacuna tetravalente y un 94 % con la vacuna bivalente (5,6). De las reacciones adversas sistémicas más frecuentes descritas destacan: cefalea, fatiga, síntomas gastrointestinales, los cuales estuvieron presentes en ambos grupos (estudio y control); en 69 % con la vacuna tetravalente y 86 % con la vacuna bivalente.

Los estudios en curso están aportando datos en especial sobre el efecto en el embarazo y el neonato. No hay diferencias con respecto a complicaciones del embarazo y malformaciones congénitas entre el grupo de vacuna y el placebo en los estudios realizados en ambas vacunas (6).

### **Inmunogenicidad**

Los resultados reportados de ambos estudios indican que las dos formulaciones vacunales son altamente inmunogénicas, con tasas de seroconversión de más del 98 % para todos los tipos de VPH incluidos en las vacunas. Los niveles de anticuerpos aparecen en niveles significativos después de la primera dosis y alcanzan porcentajes máximos un mes después de la tercera dosis de la vacuna, posteriormente descienden en los meses siguientes, estabilizándose y alcanzando niveles superiores a los observados en mujeres con infección natural resuelta. Trabajos posteriores en adolescentes demostraron en un grupo de 500 adolescentes de 9 a 15 años, en ambos sexos, títulos seroespecíficos con seroconversión de 91 % a 98 % y de forma más rápida y contundente que en otras edades (7). En general los estudios en población joven muestran títulos de anticuerpos neutralizantes significativamente superiores que en la población adulta. De esa observación se infiere que la introducción de una vacuna en población adolescente podría tener una respuesta inmunogénica más satisfactoria.

### **Eficacia**

Los resultados obtenidos en estudios con ambas vacunas demostraron eficacia para prevenir la variable de valoración primaria, establecida como elemento de meta.

En los ensayos de la vacuna tetravalente se demostró una eficacia de 89 % (IC 95 % 73-96) para prevenir la infección persistente para VPH (6, 11, 16, 18) y en el caso de la vacuna bivalente se demostró una eficacia de 89 % (IC 95 % 77-95) para prevenir la infección cervical incidente para VPH 16 y 18

(5,6).

Además, ambas vacunas demostraron una eficacia de 100 % frente a la presencia de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) para los genotipos incluidos en las vacunas en estudio.

Hay demostración que ambas vacunas confieren protección cruzada para los genotipos VPH 45 y VPH 31 en un 55 %. Queda por determinar si la magnitud de esta protección cruzada es sostenida contra infecciones persistentes y la presencia de NIC 2-3. Hay pruebas de que estas vacunas ofrecen una respuesta a largo plazo. La vacuna tetravalente en especial, demuestra 100 % de eficacia para la prevención de verrugas genitales y neoplasias vulvares y anales a los genotipos específicos 6 y 11. En la actualidad los estudios a 5 y 7 años tienden a demostrar que la pacientes incluídas de 16 a 26 años y posteriormente hasta los 45 años aportan datos similares en los grupos seguidos en protocolo.

En el estudio de vacuna tetravalente (8) se demuestra que las pacientes a los 7 años de seguimiento, en el grupo “*por protocolo*” en la prevención de NIC 2 y 3 fue de 96 % a 100 %, sin embargo, en el grupo “*con intención de tratamiento*” mostró para el mismo ítem 44 % a 45 %.

La administración de tres dosis en ambas vacunas, en general es segura y eficaz para prevenir las infecciones por VPH 16,18 y sus lesiones cervicales. Adicionalmente la vacuna tetravalente demuestra ser segura y eficaz en la prevención de verrugas genitales (infecciones por genotipos 6 y 11).

### **Edad de inclusión de la vacuna**

La discusión de los expertos centra la edad de incorporación de la vacuna entre los 9 y 12 años.

- Uno de los argumentos de mayor peso para incluirla en esta edad es el hecho de no haber comenzado actividad sexual.
- Para este período ya existe una ventana vacunal para otras vacunas (antimeningococo conjugada y dTpa) que permitirían la inclusión de la vacuna contra VPH en el esquema de vacunación.
- Existe evidencia que demuestra niveles de anticuerpos protectores más elevados en paciente menores de 14 años.
- Los escolares tienen mejor disposición en la asistencia a control médico que los adolescentes.

## 5. PERSPECTIVAS DE LA VACUNACIÓN CONTRA VPH. REPERCUSIÓN EN LA SALUD PÚBLICA

La morbi-mortalidad por cáncer de cuello uterino asociado a VPH es mucho más elevada en los países en vías de desarrollo donde, desafortunadamente, el acceso a las vacunas nuevas y caras, en particular, suele ser limitado. La vacuna contra el VPH debe introducirse en el ámbito de un programa completo de control de cáncer de cuello uterino y ofrece una oportunidad colaborativa que precisará la participación de un amplio espectro de profesionales.

La edad óptima de vacunación con las vacunas contra VPH es antes del inicio de las relaciones sexuales, aspecto que varía entre países y condiciones socio-culturales. Se considera a las niñas de 9 a 12 años como grupo ideal para la vacunación. La consecución de coberturas elevadas podría ser más fácil de lograr en países donde la vacunación escolar y del adolescente está establecida. En todo caso, la vacunación limitada a estas cohortes tardaría más de 15 años en tener un impacto en la consecución del objetivo primordial: evitar el cáncer cervical. Por este motivo, se deben desarrollar estrategias de vacunación en mujeres sexualmente activas, aunque ya han podido ser infectadas, igualmente se beneficiarían de la protección contra otros genotipos contenidos en la vacuna, si bien el impacto de esta estrategia no está demostrada.

La vacunación no requiere exámenes serológicos previos, ni pruebas de ADN para VPH, ya que la mitad de las personas que han sido infectadas permanecen serológicamente negativas y las pruebas comerciales están orientadas a la identificación de mujeres con neoplasias más que a la búsqueda de infección por VPH.

Para una administración más efectiva de la vacuna contra el VPH los mejores candidatos son los pediatras. Conocen como conseguir coberturas vacunales, las características de cada esquema de vacunación, saben en qué medio socioeconómico y cultural se encuadran, están acostumbrados a hablar en un lenguaje oportuno con los padres, familiares y están más cerca de los adolescentes; son expertos en vacunas, conocen la cadena de frío y los padres los reconocen como conocedores de vacunas. Por tanto son esenciales para que la vacunación contra VPH en adolescentes llegue a ser un éxito. Alcanzar este objetivo puede variar debido a la educación, formación religiosa y cultural de la población. Esta

información se dificulta porque los adolescentes no perciben el cáncer como un asunto prioritario y que pueda transmitirse sexualmente; además, los temas relacionados con la prevención del VPH son eludidos por los padres y los propios adolescentes; por último, es posible que los padres piensen que sus hijas son demasiado jóvenes para hablarles de estos temas. Para solventar esta dificultad es necesario una concisa y precisa información sobre la infección, dar a conocer los beneficios de la vacunación, con una gran campaña educativa a la comunidad, haciendo esfuerzos para comunicar a los padres las verdaderas razones de prevención con la vacuna cuyo fin primordial es la disminución del cáncer de cuello uterino (9,10).

## 6. CONCLUSIONES

- La vacunación debe implementarse inicialmente en niñas de 9 a 12 años, como esquema rutinario. La edad mínima de vacunación sería a los 9 años de edad.
- Debe comenzar una vacunación en las mujeres de 14 a 26 años, sin vacunas previas.
- No está indicada durante el embarazo.
- Pueden administrarse simultáneamente: dT, dTpa, antimeningococo.
- La vacunación en hombres no es inicialmente prioritaria, sin embargo, hay suficiente bibliografía que apoya su uso.
- Las políticas de tamizaje de cáncer de cuello uterino aplicadas a las poblaciones vacunadas deben ser redefinidas, actualizadas y mantenidas.
- Contraindicaciones: enfermedad febril, hipersensibilidad inmediata.

## REFERENCIAS

1. Muñoz N, Bosch FX, De Sanjosé S, Shah KV, Herrero R, Castell Sagué X. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:518-527.
2. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adan D, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: Incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol.* 2003;157:218-226.
3. Rintala M A M, Grénman S E, Puranen M H, Isolauri E, Ekblad U, Kero P O, et al. Transmission of high-risk human papillomavirus (HPV) between parents

- and infant: A prospective study of HPV in families in Finland. *J Clin Microbiol.* 2005;43(1):376-381.
4. Muñoz N, Castellsagué X, Berrington de González A, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine.* 2006;24(Suppl 3):1-10.
  5. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: A randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet.* 2005;6:271-278.
  6. Paavonen J, Jenkins D, Bosch X, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: An interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369:2161-2170.
  7. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, Samakoses R, Esser M, Eick J, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: A randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:201-209.
  8. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007;356:1915-1927.
  9. Bosch, FX, Itube EB. La vacuna frente al virus del papiloma humano y la incorporación de la pediatría a la prevención del cáncer de cuello uterino. *Ann Pediatr (Barc).* 2006;65(5):411-413.
  10. Dampsey A, Zimet RL, Koutsky L. Factors that are associated with parental acceptance of human papillomavirus vaccines: A randomized intervention study of writer information about HPV. *Pediatrics.* 2006;117:1486-1493.

## Vacunas profilácticas contra VPH: visión del ginecólogo

### Coordinadora:

Dra. Paula Cortiñas

### Participantes:

Dra. Judith Hirsch

Dr. Luis Pérez

Dr. Christian Borberg

Dra. Luisa Ibarra

Dr. Gustavo Mendoza

Dra. Lina Figueira

Dra. Mariella Lilue

Dra. Natalia González

### 1. RESPUESTA INMUNOLÓGICA CONTRA VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN ADULTOS

Los anticuerpos generados en la infección por VPH contra epitopes de L1, son anticuerpos neutralizantes. La respuesta inmune durante la infección natural, da lugar a niveles bajos de anticuerpos (1); esto se debe a que no hay viremia ni citólisis de los queratinocitos infectados (2).

La administración intramuscular de partículas parecidas a virus contenidas en las vacunas, permite el acceso a vasos sanguíneos y linfáticos, lo que da lugar a una respuesta inmunológica más intensa. Esta respuesta involucra a las células B de memoria que inducen la producción de anticuerpos con afinidad por el patógeno en niveles mucho más altos que la infección natural (2).

Vacunas profilácticas disponibles: ambas están constituidas por partículas parecidas a virus (VLP-*virus like particles*) producto de autoensamblaje de L1 (proteína mayor de la cápside) producida por ADN recombinante en levaduras (tetraivalente) o insectos (bivalente), sin capacidad infecciosa al no contener ADN viral (3). Las vacunas profilácticas difieren tanto en los tipos de VPH contra quienes brindan protección como en los tiempos de vacunación:

Bivalente: VLP (VPH tipos 16 y 18): 3 dosis, 0, 1 y 6 meses.

Tetraivalente: VLP (VPH tipos 6, 11, 16 y 18): 3 dosis, 0, 2 y 6 meses.

La medición de los anticuerpos en los ensayos de las diferentes vacunas no son comparables porque se

utilizaron distintos ensayos: la tetravalente utilizó el radioinmunoensayo competitivo y la bivalente ELISA.

Los adyuvantes de las dos vacunas (aluminio en la tetravalente y ASO4 en la bivalente) generan una respuesta inmune muy superior a la infección natural y memoria inmunológica (4), destacando la respuesta inmune generada por ASO4 en la vacuna bivalente (2).

## 2. EFICACIA DE LA VACUNA

### • Eficacia

- ✓ **Vacuna tetravalente** (5): profilaxis de lesiones cervicales neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y adenocarcinoma *in situ* (AIS) asociadas a VPH 16 y 18, entre 98 % y 100 % en pacientes sin infección previa, que cumplieron las tres dosis de vacunación en el tiempo estipulado, es decir, pacientes con apego al protocolo (20 583 pacientes, 3 años de seguimiento). La eficacia de la vacuna es de 44 % si se incluye a las pacientes que ya estaban infectadas por alguno de los tipos de VPH involucrados en la vacuna. Efectividad del 100 % en lesiones anogenitales asociadas a VPH 6 y 11 (6,7) en pacientes con apego al protocolo.
- ✓ **Vacuna bivalente** (8): profilaxis de lesiones cervicales células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS), (NIC 1 y NIC 2) del 95 % al 100 % en pacientes con apego al protocolo.

La eficacia de las vacunas depende de la ausencia de infección por los tipos de VPH involucrados en las mismas en el período de vacunación (9). Esta eficacia se logra a los 7 meses de la primera dosis. Los niveles de anticuerpos contra los tipos de virus involucrados según la vacuna tienen un pico máximo logrado al mes de la última dosis, seguido de un descenso que alcanza un nivel estable a los 18 meses aproximadamente, el cual se mantiene constante (8,10).

Necesidad de refuerzo: hasta el momento, después de 6 años de vacunación, no se ha visto la necesidad de refuerzo (4); sin embargo, es necesario seguir evaluando, sobre todo a las pacientes más jóvenes y los inmunosuprimidos, para determinar la necesidad de refuerzo a fin de lograr niveles adecuados de anticuerpos en el momento de mayor riesgo de infección (inicio de vida sexual).

Protección cruzada: con la vacuna bivalente se observó protección cruzada contra infecciones persistentes con los tipos de VPH 45, 31 y 52 (11). La vacuna tetravalente presenta una protección cruzada hacia VPH 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59, con una disminución del riesgo de un 38 % (12). Sin embargo, la protección cruzada puede variar entre los individuos, dependiendo del sistema mayor de histocompatibilidad (2), por lo que no se puede garantizar efectividad contra los tipos asociados a esta inmunidad cruzada.

### • Seguridad de las vacunas

Ambas vacunas son seguras porque no tienen capacidad infecciosa al no contener ADN viral. No se han reportado hasta el momento efectos secundarios fatales asociados a las vacunas (9,5,10). Los adyuvantes utilizados en ambas no han reportado toxicidad hasta el momento en ninguna de las vacunas donde han sido utilizados (2).

Aun cuando se describen muy pocos efectos secundarios (eventos serios en menos de 0,1 % de los vacunados) por la aplicación de la vacuna, las reacciones relacionadas con la vacuna contra VPH, son: rubor o edema en el lugar de la aplicación de la vacuna, dolor local, hipertermia leve y moderada, prurito en el lugar de inyección. Todas estas reacciones suelen ser autolimitadas y de corta duración (1,11).

Uso concomitante de otras vacunas: la vacunación concomitante contra VPH y hepatitis B fue bien tolerada y no afectó los niveles de anticuerpos inducidos por ambas vacunas (13).

## 3. CASOS ESPECIALES: EMBARAZO, INMUNOSUPRESIÓN

### • Embarazo

La vacuna está clasificada según la FDA como clase B. Los estudios no demuestran un aumento de las malformaciones congénitas en pacientes vacunadas durante el embarazo (3); sin embargo, como no hay estudios de toxicidad reproductiva, no se recomienda la vacunación durante el embarazo o cuando se esté planeando. Debido a que no hay un aumento de las malformaciones congénitas, no se recomienda la interrupción de la gestación si se produce la vacunación en un embarazo no advertido; de ser así, la paciente debe iniciar nuevamente el protocolo de vacunación después del parto. La vacuna puede administrarse durante la lactancia.

- **Inmunosupresión**

La vacunación disminuirá las infecciones por VPH y sus consecuencias en pacientes inmunosuprimidos con los tipos de VPH que no hayan sido adquiridos previamente. Es necesaria la realización de investigaciones para evaluar si es segura en estos casos, que debe serlo por estar constituida por partículas no infecciosas, y verificar cuál es la respuesta inmunológica, que probablemente sea menor que en la población general. Es probable que estos pacientes requieran refuerzos de la vacuna. Hasta el momento, no hay trabajos disponibles (14).

#### 4. ¿A quien vacunar?

Las vacunas profilácticas deberían ser administradas a poblaciones inmediatamente antes de que entren en el período de mayor riesgo para la adquisición de la infección para la cual fue diseñada la vacuna; por lo que debe administrarse antes de la adolescencia y su seguridad así lo permite (15).

La vacuna es inmunogénica en todos los grupos de edad, sin embargo, la mayor respuesta inmunológica se evidencia en niños prepúberes (3,16).

La vacunación de mujeres mayores de 12 años podría acelerar la reducción de la tasa de cáncer cervical; sin embargo, la pesquisa de cáncer cervical es necesaria a pesar de la vacunación, porque la sola vacunación no va a eliminar al cáncer de cuello uterino (9).

En todos los casos, la paciente o su representante, debe estar informado de los beneficios y las limitaciones de la vacunación profiláctica contra VPH antes de iniciar el esquema de vacunación.

- **Población a vacunar**

Como objetivo primario se debe vacunar a todas aquellas niñas entre 9 y 14 años para cobertura universal y, como objetivo secundario, extenderla hasta los 26 años. En las pacientes menores de 26 años que hayan iniciado vida sexual, se debe advertir una probable disminución de la profilaxis si ya ha sido infectada por alguno de los tipos virales involucrados en la vacuna. En poblaciones mayores de 26 años no hay estudios por el momento que hayan evaluado la respuesta inmunológica y la eficacia, sin embargo, quedará a juicio del médico y la paciente la colocación de la misma.

- Razones para la vacunación de niñas (1):

- ✓ No han iniciado vida sexual.

- ✓ Los niveles de anticuerpos son mayores antes de la pubertad.
  - ✓ La vacunación de la población adolescente es difícil.
  - ✓ Aproximadamente, 90 % de los cánceres causados por virus VPH oncogénicos afectan solamente a mujeres, 2 % afectan solamente a hombres. Claramente, la mayoría de las enfermedades fatales ocurren en mujeres (9,11).

- **Vacunación de la población masculina**

No hay consenso con respecto a la vacunación en la población masculina, pues hasta ahora no se han publicado resultados de eficacia protectora con ninguna de las dos vacunas. La vacunación de los hombres se basaría en el concepto de inmunidad de la población, porque disminuiría la exposición al agente infeccioso y se protegería a la población no vacunada, al haber más personas inmunes a la infección (15). Además, la respuesta inmunológica en varones es adecuada (16), lo cual permitiría su utilización en este grupo de pacientes.

- Determinación de VPH a población sexualmente activa previo a la vacunación contra VPH

Hasta los momentos los exámenes que se usan en la práctica clínica para la determinación de VPH tienen óptima sensibilidad para detectar infección de alto riesgo asociadas con lesiones cervicales de alto grado, pero no son tan útiles para detectar infección incipiente por VPH. Entonces, no existe justificación en el presente para la determinación de VPH en las mujeres para decidir quienes recibirán la vacuna (3).

#### CONCLUSIONES

- Existen dos vacunas disponibles, ambas con eficacia y seguridad comprobada, la diferencia radica en el espectro de cobertura.
- Hasta el momento no hay necesidad de refuerzo.
- Ambas vacunas presentan protección cruzada con menor eficacia para otros genotipos, aunque esto no garantiza protección hacia esos tipos de virus.
- No vacunar durante el embarazo y de ser vacunada inadvertidamente no hay indicación de interrupción de la gestación, ni completar el esquema de vacunación. Debe iniciarse el esquema

- posterior a la resolución del embarazo.
- Puede vacunarse durante el período de lactancia.
- No hay evidencia que sustente el beneficio de la vacuna en poblaciones inmunosuprimidas.
- Es prioritario vacunar a las niñas entre 9 y 14 años, y extender hasta los 26 años en aquellas que no han iniciado vida sexual. La indicación en los otros grupos debe ser evaluada individualmente por el médico tratante. Pedir consentimiento informado a la paciente o a su representante.
- No se recomienda la realización de determinación de infección por VPH previo a la vacunación.
- La vacunación no elimina la necesidad de mantener y asegurar una adecuada cobertura de despistaje de cáncer de cuello uterino, aun en mujeres adecuadamente vacunadas.

#### REFERENCIAS

1. Stanley M, Lowy R, Frazer I. Prophylactic HPV vaccines. Underlying mechanisms. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):3/113-3/121.
2. Stanley M. Immunobiology of HPV and HPV vaccines. *Gynecol Oncol*. 2008;109(Suppl):15-21.
3. Frazer IH. HPV vaccines. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;94(Suppl 1):81-88.
4. Ault KA. Long-term efficacy of human papillomavirus vaccination. *Gynecol Oncol*. 2007;107(Suppl):27-30.
5. The FUTURE II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: A combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet*. 2007;369:1861-1868.
6. Garland SM, Hernández-Avila M, Wheeler CM, Pérez G, Harper DM, et al. Quadrivalent vaccine against human Papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1928-1943.
7. Joura EA, Leodolter S, Hernández-Avila M, Wheeler CM, Pérez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: A combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet*. 2007;369:1693-1702.
8. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4,5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: Follow-up from a randomised control trial. *Lancet*. 2006;367:1247-1255.
9. Harper DM, Paavonen J. Age for HPV vaccination. *Vaccine*. 2008;165:A7-A11.
10. Villa LL, Ault KA, Guiliano AR, Costa ELR, Petta CA, Andrade RP, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine*. 2006;24:5571-5583.
11. Paavonen J, Jenkins D, Bosch X, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369:2161-2170.
12. Ault KA. Human papillomavirus vaccines and the potential for cross-protection between related HPV types. *Gynecol Oncol*. 2007;107(Suppl):31-33.
13. Wheeler CM, Bautista OM, Tomassini JE, Nelson M, Sattler CA, Barr E. Safety and immunogenicity of co-administered quadrivalent human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) and hepatitis B (HBV) vaccines. *Vaccine*. 2008;26:686-696.
14. Palesky J. HPV infection and HPV-associated neoplasia in immunocompromised women. *Int J Gynecol Obstet*. 2006;94(Suppl 1):56-64.
15. Reisinger K, Block S, Lazcano-Ponce E, Samakoses R, Esser MT, Erick J, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent Human Papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 Virus-Like particle vaccine in preadolescents and adolescents: A randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(3):201-209.
16. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KED, Marchant CD, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescent and young adult women. *Pediatrics*. 2006;118(5):2135-2145.

# Pesquisa de cáncer de cuello uterino en la era posvacuna

## **Coordinador:**

Dr. Jorge Sánchez Lander

## **Integrantes:**

Dr. Francisco Medina

Dr. Jorge Lerner

Dra. Luisa Bolívar

Dr. Gustavo Pagés

Dra. Fanny Toro

Dr. Víctor Zenzola

## **1. Estatus posvacunación: porcentaje de reducción ideal del cáncer de cuello uterino**

Teóricamente, si los genotipos virales 16 y 18 son los responsables de aproximadamente el 70 % de los casos de cuello uterino a nivel mundial, al vacunar a toda la población cabría esperarse una disminución del 70 % en la incidencia de cáncer de cuello uterino. Sin embargo, es necesario considerar varias premisas con el fin de predecir el impacto real en la prevención de la enfermedad (1):

- Inmunidad de por vida al vacunar a niñas antes de los 12 años.
- Eficacia del 100 % contra los genotipos virales 16 y 18.
- Vacunación del 70 % de la población elegible.

Considerando sólo la vacunación, la disminución de la incidencia de cáncer de cuello uterino estaría cerca de un 48 %; si a la vacunación se adiciona la pesquisa citológica, la disminución sería del 66 %.

## **2. Métodos de pesquisa a futuro**

La introducción de la vacuna contra VPH con una cobertura adecuada y dentro de un programa sustentable, permitiría disminuir la incidencia del cáncer de cuello uterino (2). Sin embargo, la coexistencia de un grupo poblacional no vacunado, hace necesario no sólo mantener los sistemas de control y prevención secundaria de manera formal, sino iniciar una revisión y relanzamiento del programa de pesquisa citológica.

Hubo consenso unánime en mantener y fortalecer el programa de pesquisa citológica como el elemento

primordial en el control y prevención del cáncer de cuello uterino. La introducción de la vacuna no debería, a corto plazo, modificar de manera ostensible los planes de prevención. Sin embargo, cabría esperarse que en la cohorte de pacientes vacunadas las pautas de control especialmente, en relación con la frecuencia, podrían estar sujetas a cambio en un futuro.

a. Programa de pesquisa citológica: en cuanto al programa de pesquisa citológica hubo consenso unánime en las siguientes recomendaciones.

- Fortalecer el subprograma de control y prevención del cáncer de cuello uterino (pesquisa citológica).
- Ampliar la cobertura dentro del grupo objeto de la pesquisa, como forma de lograr una mayor eficiencia al subprograma.
- Redefinir la frecuencia según grupo de riesgo, que debe definirse según la edad y otros factores de riesgo adicionales. La decisión de espaciar la frecuencia de la toma citológica en base a las pruebas de determinación de ADN viral, ha sido uno de los avances más importantes de sistemas de pesquisa en muchas partes del mundo. Aquellas pacientes que poco antes de ingresar al rango de edad relacionado con mayor riesgo para cáncer de cuello uterino, que resulten negativas para presencia de VPH oncogénico, podrían eventualmente ser nuevamente evaluadas en 3 a 5 años (3).
- La revisión del sistema de pesquisa citológica convencional debe verse como un proceso que concluye con el reporte de diagnóstico citológico y la atención adecuada posdiagnóstico. Para el fortalecimiento del programa de pesquisa citológica, este grupo de consenso recomendó lo siguiente:
  - √ La selección de los insumos e instrumental, debe ser adecuada. Se recomendó el uso de láminas de vidrio de excelente calidad, sin rayaduras. Asimismo, dotar de los

insumos necesarios para la identificación adecuada, fijación, preservación, resguardo y transporte de la muestra citológica.

- ✓ Actualización del formulario citológico, mediante la adopción del sistema de clasificación de Bethesda versión 2001. Así mismo hubo consenso en mantener el bolsillo de resguardo de dicho formulario. Se recomendó considerar la utilización del formulario oficial para el medio público y privado.
  - ✓ Definir el uso de cepillo vs hisopo para muestra endocervical.
  - ✓ Acortar la fase entre la emisión del diagnóstico y el eventual tratamiento.
  - ✓ Mejorar los sistemas de alerta en los niveles de atención primaria de salud.
  - ✓ Adecuar la infraestructura para la pesquisa, procesamiento y atención en la fase posdiagnóstico.
  - ✓ Garantizar la formación de un recurso humano altamente capacitado.
  - ✓ Optimizar el registro y estadística.
- b. Otros métodos de pesquisa en el futuro:
- Colposcopia:
    - ✓ Mantener este método diagnóstico como método de segundo y tercer nivel, destinado a pacientes con citología alterada.
    - ✓ Apoyar la formación de centros de formación y entrenamiento en colposcopia en los posgrados relacionados con la patología ginecológica.
    - ✓ Evaluar la relación costo-efectividad de la colposcopia como parte de la pesquisa primaria, mediante estudios pilotos especialmente en áreas de alta incidencia.
    - ✓ Realizar colposcopia de rutina donde esté disponible el equipo y el personal debidamente entrenado.

- Citología en base líquida

La citología en base líquida ha demostrado una muestra de mayor calidad y que permite ampliar las posibilidades diagnósticas con la utilización de métodos adicionales como la determinación de ADN viral para VPH y otros procedimientos. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad en comparación a la citología convencional no es mayor (4).

La implementación de este nuevo método de manera generalizada ha enfrentado algunos obstáculos en cuanto al costo relacionado con el almacenamiento, transporte y procesamiento de la muestra.

Se recomendó de manera unánime evaluar mediante estudios multicéntricos la factibilidad y eficiencia en la aplicación de este método, como alternativa a la citología convencional.

- Determinación de VPH en la era posvacuna:

- ✓ La determinación de VPH ha demostrado su utilidad en la definición de los grupos de alto riesgo, particularmente en pacientes entre 30 y 35 años, conjuntamente con la realización de su pesquisa citológica. Este grupo de consenso acordó evaluar la aplicación de este esquema en nuestro medio; asimismo hubo consenso en considerar la edad de inicio para la determinación alrededor de los 25 años.

- ✓ La determinación de ADN viral ha demostrado una gran eficacia en la orientación diagnóstica de pacientes con citologías reportadas dentro de categorías ambiguas, como son células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) y células escamosas atípicas con alta probabilidad de presentar lesiones de alto grado (ASC-H).

Este consenso recomendó el uso de pruebas de genotipificación viral tipo-específica a fin de evaluar el impacto de cada grupo viral en el sistema de vigilancia. Esto permitiría el levantamiento de un mapa de la distribución de los distintos genotipos. Por otra parte la determinación del genotipo viral, permitiría en las pacientes previamente vacunadas el monitoreo de la eficacia de la vacuna a largo plazo.

La consideración de la tipificación ha demostrado en algunos sistemas de pesquisa citológicos (5,6), tener una excelente relación costo/efectividad, sin embargo, la adopción de esta metodología de VPH como método de pesquisa primaria debe ser evaluada.

### 3. Marcadores de progresión: p16, E6 y E7

Existe suficiente información que demuestra que la determinación de los niveles de los marcadores p16, E6 y E7 es capaz de predecir el potencial de oncogenicidad relacionado con cada genotipo viral (7). Sin embargo, el uso de estos marcadores se encuentra en la fase inicial de aplicabilidad clínica.

Este grupo de consenso acordó que la utilidad clínica inmediata está sujeta a los resultados de los protocolos en curso y la disponibilidad de la nueva data.

### CONCLUSIONES

- La vacunación contra VPH logrará una disminución significativa de la incidencia de cáncer de cuello uterino.
- No debe considerarse la sustitución de la pesquisa citológica por la vacunación contra VPH.
- Mantener y fortalecer el programa de pesquisa citológica posterior a la introducción de la vacuna.
- Incorporar nuevos métodos en la pesquisa como colposcopia, citología en base líquida y detección de ADN para VPH, mediante la realización de estudios pilotos.

### REFERENCIAS

1. Garnett GP, Kim JJ, French K, Godie SJ. Modelling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):178-186.
2. Stanley M. Prevention strategies against the human papillomavirus: The effectiveness of vaccination. *Gynecol Oncol*. 2007;107(Suppl):19-23.
3. Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A, Sanjosé S. Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):171-177.
4. Davey E, Barrat A, Chan SF, Macaskill P, Mannes P, Saville AM. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: A systematic review. *Lancet*. 2006;367:122-132.
5. Bosch FX, Castellsagué X, Sanjosé S. HPV and cervical cancer: Screening or vaccination? *Br J Cancer*. 2008;98:15-21.
6. Kitchener HC, Castle PE, Cox T. Achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):63-70.
7. Ishikawa M, Fujii T, Saito M, Nindl I, Ono A, Kubushiro, et al. Overexpression of p16ink4a as an indicator for human papillomavirus oncogenic activity in cervical squamous neoplasia. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16:347-353.

Viene de pág. 48

El gobierno nacional envió al Dr. Tomas Landaeta Sojo a estados Unidos de Norteamérica para especializarse en radiumterapia y comprar 200mg de radium. Al regresar el Dr. Landaeta Sojo el laboratorio de fisioterapia y radioterapia es mudado a la casa contigua donde se organizó también un departamento de cirugía con 4 cuartos de hospitalización.

En 1936 se funda el MSAS por escisión del antiguo Ministerio que se separó en dos ramas: Sanidad y Asistencia Social y Agricultura y Cría.

Por decisión de Enrique Tejera, quien había sido encargado del despacho en el primer gabinete de Eleazar López Contreras, y a quien le tocó como primer problema a resolver el de la ganadera industrial de Venezuela.

El 5 de julio 1936 se fundó el Instituto Anticancerosos "Luis Razzeti" por solicitud de su esposa al Dr. Tejera (para este año la mortalidad por

cáncer era 20, 27, por 100 habitantes). Se estableció en una quinta de dos plantas frente a la estatua de san Martín y unos tablonces de caña, posterior sede del campo deportivo del Loyola en esta quinta que era la "garzoniere" de los hermanos Gómez, fueron instalados los equipos del laboratorio de fisioterapia y se modificó la edificación para albergar 60 pacientes hospitalizados.

El personal fue: Director técnico, Dr. Landaeta Sojo; Jefe de servicio, Dr. Landaeta Payares; Cirujano Jefe de Servicio, Dr. Cruz María Lepaje (interino); Médico adjunto, Dr. Francisco Flamerich; Anatomopatólogo, Dr. Rudolf Faffé, 1 laboratorista y 5 enfermeras.

Posteriormente fue designado el Dr. Corachan Garcia como asesor técnico en cirugía y los Dres.

Continúa en pág. 76