

HPV

Today

Newsletter
on Human
Papillomavirus
www.hpvtoday.com

El estudio "Test de VPH como complemento al Cribado Rutinario" (HART) está teniendo una gran repercusión en el ámbito del cribado. ¿Qué puede decirnos sobre este estudio y sus orígenes?

El estudio HART surgió del interés que existe desde hace tiempo por ampliar el conocimiento sobre el VPH como agente causal del cáncer de cuello uterino. En 1983, año en que Durst y zur Hausen¹ descubrieron el VPH-16, iniciamos el primer estudio de cribado con Michael Campion y Albert Singer.² En este estudio examinamos a 100 mujeres con lesiones cervicales de bajo grado, e incluso con la tecnología relativamente deficiente con la que contábamos entonces para realizar las pruebas de VPH, pudimos observar una clara diferencia en la progresión potencial que presentaban los virus de tipo VPH-16 frente a los VPH-6. Ésto nos animó a investigar el cribado de un modo más sistemático y Tony Hollingworth se unió a nosotros para hacer una tesis sobre este tema, en la que inicialmente se utilizó la ahora antigua tecnología de Hibridación *in situ* con Filtro (FISH) en las pruebas de VPH. Los resultados que se obtuvieron con FISH no fueron demasiado convincentes. Sin embargo, George Terry y Linda Ho se unieron en seguida a nosotros y crearon un laboratorio de VPH que utilizaba la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en la University College de Londres. Con esta metodología fuimos capaces de nuevo de mostrar que los VPH-16 (y otros tipos de alto riesgo) estaban estrechamente asociados con las lesiones de alto grado concurrentes y ésto nos confirmó que las pruebas de VPH podrían desempeñar un papel clínico importante.^{3,4}

¿Cuáles fueron los primeros resultados que obtuvieron sobre la sensibilidad de las pruebas de VPH como método de cribado?

En aquel momento estábamos preparados para dar el gran paso de evaluar los VPH en el contexto de un programa de cribado primario rutinario. Anne Szarewski se unió entonces a nosotros y tomó la responsabilidad clínica de dirigir el primer estudio como parte de su tesis doctoral, el cual se realizó en 2.000 mujeres jóvenes en el centro Margaret

(continúa en la página 3)

EL ESTUDIO HART: ORIGEN, RESULTADOS Y FUTURO

ENTREVISTA CON
JACK CUZICK



MONOGRÁFICO
VPH y la mujer
adolescente

**ASPECTOS SOCIALES DE LAS
INFECCIONES POR VPH**
Autotoma para el VPH:
¿qué método utilizar?

CASO CLÍNICO
Tratamiento de la Neoplasia
Intraepitelial Vulvar (VIN) III
con imiquimod: experiencia
clínica

EDITORIAL

HPV TODAY N 5

HPV Today está creciendo rápidamente como un vehículo de comunicación entre la comunidad científica dedicada al VPH y los profesionales involucrados en la prevención, diagnóstico y tratamiento de la patología asociada al VPH. La tirada actual es de 20.000 copias y está en expansión la difusión electrónica, tanto en forma de suscripciones directas como la distribución a través de sociedades científicas. A partir de este número, HPV Today anuncia una mayor colaboración con los editores de Papillomavirus Report y con la Sociedad Internacional de Papilomavirus.

La entrevista de portada con Jack Cuzick resume los resultados del estudio HART sobre el valor de los tests de VPH como complemento al cribado rutinario. El trabajo aporta información sobre el seguimiento de las mujeres con citología normal o equívoca y con un resultado de VPH positivo para tipos de alto riesgo. El estudio reitera la mayor sensibilidad del test de VPH para la detección de las lesiones prevalentes y de las lesiones incidentes a corto plazo de CIN2+ y concluye que la recomendación de un seguimiento anual para este grupo de pacientes es seguro y eficiente.

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) está editando una nueva monografía sobre Cribado de Cáncer Cervical basada en los trabajos de un grupo internacional de científicos reunidos en Lyon a principios de 2004. La monografía actualiza una publicación sobre el mismo tema realizada en 1986 y en ella se concluye que existe *evidencia suficiente* evidencia suficiente de la validez del test de VPH como técnica de cribado primario, con resultados previsibles como mínimo tan buenos como los obtenidos por la citología convencional. La misma evaluación se alcanzó para la citología en fase líquida y para la citología con lectura computerizada. Estas evaluaciones facilitan el camino a grandes proyectos de demostración que comparen directamente la citología convencional o en fase líquida con los tests de VPH. En algunos países, pueden considerarse programas de cribado con VPH como test inicial y con triaje citológico de las mujeres VPH positivas.

El uso creciente de las pruebas de VPH ha requerido la realización de estudios sobre las consecuencias emocionales generadas en las mujeres, sus parejas y sus médicos, confrontadas con un diagnóstico de VPH con citologías normales o ambiguas. Estos temas requerirán esfuerzos adicionales de formación pública y profesional. La colaboración de Barbara Moscicki, basada en sus trabajos con mujeres adolescentes en el área de San Francisco, aporta algunas indicaciones al respecto.

Finalmente, nuestros colegas de Australia han anunciado la creación del Grupo de Investigación de las Infecciones Genitales y Neoplasia de Asia Oceanía (AOGIN), un nuevo consorcio dedicado a estimular la investigación y la formación sobre VPH en esta parte del mundo.

F. Xavier Bosch
HPV Today

COMITÉ EDITORIAL

Coordinador General:
F. Xavier Bosch (España)

Coordinadores Internacionales:
Xavier Castellsagué (España)
Patti Gravitt (USA)

Coordinador para España:
Silvia de Sanjosé

Coordinador para Latinoamérica:
Eduardo Lazcano (México)
Silvio Tatti (Argentina)
Gonzalo Pérez (Colombia)

Coordinador para Portugal y Brasil:
Clara Bicho (Portugal)

Coordinador para Alemania:
K. Ulrich Petry

Coordinador para Francia:
Christine Clavel

Coordinador para Italia:
Flavia Lillo

COMITÉ CIENTÍFICO

Th Agorastos (Grecia), L Alexander (USA), Ch Bergeron (Francia), HV Bernard (USA), JC Boulanger (Francia), T Broker (USA), LJ Cabero (España), S Campo (Escocia), P Coursaget (Francia), T Cox (USA), J Cuzick (UK), Ph Davies (UK), L Denny (Sudáfrica), S Dexeus (España), E Diakomanolis (Grecia), A Ferenczy (Canadá), S Franceschi (Francia), E Franco (Canadá), I Frazer (Australia), S Garland (Australia), L Gissmann (Alemania), S Goldie (USA), F Guijon (Canadá), M Hernández (México), R Herrero (Costa Rica), T Iftner (Alemania), I-Wuen Lee (Singapur), D Jenkins (UK), WM Kast (USA), V Késic (Yugoslavia), S Krüger Kjaer (Dinamarca), R Kurman (USA), Ch Lacey (UK), CJLM Meijer (Holanda), J Monsonego (Francia), L Olmos (España), G de Palo (Italia), H Pfister (Alemania), L Pirisi-Creek (USA), R Prado (Chile), W Prendiville (Irlanda), LI M Puig-Tintoré (España), T Rohan (USA), R Richart (USA), S Robles (USA), P Sasieni (UK), J Schiller (USA), KV Shah (USA), J Sherris (USA), A Singer (UK), P Snijders (Holanda), M Stanley (UK), M Steben (Canadá), P Stern (UK), S Syrjanen (Finlandia), R Testa (Argentina), M Tommasino (Francia), M van Ranst (Bélgica), L Villa (Brasil), R Viscidi (USA), G Von Krogh (Suecia).

Web: www.hpvtoday.com

Correspondencia y colaboraciones:
E-mail: box@hpvtoday.com

Publicado por:
BYPASS Comunicación en Salud, S.L.
C/ Los Álamos, 16.
28813 Torres de la Alameda.
Madrid. España.

Depósito Legal: M-40590-2002

Copyright. Reservados todos los derechos. Prohibida la reproducción y difusión total o parcial de este material sin la preceptiva autorización del propietario del copyright.
© BYPASS Comunicación en Salud, S.L.
La responsabilidad intelectual de las contribuciones que aquí aparecen corresponden a los autores de las mismas y no necesariamente coinciden con las opiniones del Comité Editorial o Científico.

JACK CUZICK

Profesor de Epidemiología John Snow. Cancer Research UK Centre of Epidemiology, Mathematics and Statistics, Wolfson Institute of Preventive Medicine, Londres, UK.



(viene de pág. 1) Pyke en Londres. En este estudio, sólo analizamos los VPH -16, -18, -31 y -33 mediante PCR de tipo específico. Los resultados nos dejaron perplejos.⁵ Incluso con sólo 4 tipos de VPH, la sensibilidad relativa del VPH en las lesiones de Neoplasia Intraepitelial Cervical (CIN)2+ era del 75% en comparación con el 56% de la citología. En aquel momento, la baja sensibilidad de la citología fue una noticia revolucionaria y no se aceptó fácilmente. Los citólogos protestaron, pero estos resultados han sido desde entonces confirmados por muchos estudios.

¿Qué tecnología utilizó en sus primeros estudios?

Uno de los fallos de éste y de muchos otros estudios iniciales sobre VPH es que se basaban principalmente en mujeres jóvenes, dado que estas pacientes constituían una fuente más apropiada. Sin embargo, los principales fallos de las pruebas de detección convencionales estaban en las pacientes de más edad, en las que se presentan la mayoría de los cánceres. Entonces elaboramos con Elisabeth Beverley un estudio de cribado en 3.000 mujeres mayores de 35 años en el hospital Hammersmith bajo la supervisión de Pat Soutter. Éste fue el modelo para la prueba de VPH y Elisabeth estuvo muy ocupada gestionando las 40

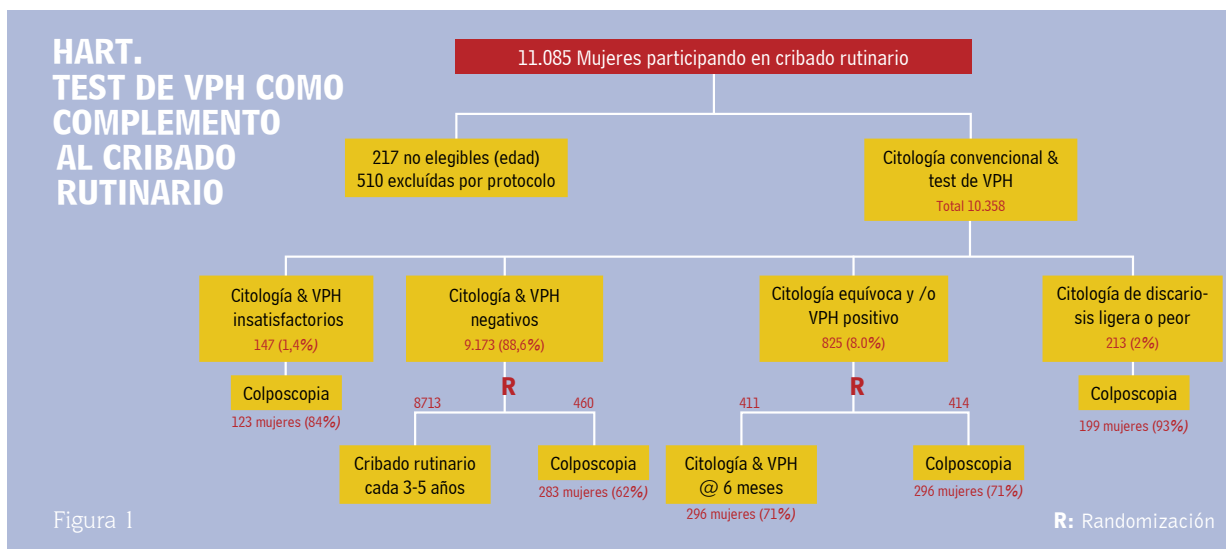
consultas de medicina general del estudio. De nuevo, los resultados confirmaban y reforzaban la gran sensibilidad de las pruebas de detección de VPH.⁶ El estudio también puso de manifiesto problemas relacionados con la especificidad en la PCR utilizada en el programa SHARP (Sexual Health Responsibility Program) y en particular la primera versión de la Captura de Híbridos I, pero las pruebas siguientes realizadas con Captura de Híbridos II mejoraron significativamente el rendimiento.

Cuando se introduzca la prueba de VPH, habrá un cierto número de mujeres que presenten ADN-VPH y cuya citología sea normal. ¿Aporta el estudio HART nueva información sobre las directrices de tratamiento para estas mujeres?

Las condiciones del estudio permitieron realizar un ensayo multicéntrico mucho mayor sobre la prueba de VPH en la práctica habitual. En aquel momento, la mayor sensibilidad del VPH estaba bastante bien establecida y una cuestión clave era saber cuál era el mejor modo de manejar las mujeres que eran positivas para VPH pero presentaban una citología negativa. Además, queríamos explorar aún más el papel de las pruebas de VPH en las mujeres que presentaban anomalías citológicas equívocas (borderline) y fundamentar los resultados del Estudio de Cribado de Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado (ASCUS)/Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado (LSIL), o estudio ALTS. Abordamos este reto en el estudio HART, en el cual distribuimos aleatoriamente estas mujeres para que se sometieran a una colposcopia inmediata o bien se realizara el seguimiento mediante test de VPH y citología. Al examinar transversalmente las tasas de detección, también haríamos una importante contribución a la creciente bibliografía sobre la sensibilidad y la especificidad de las pruebas de VPH en cribado rutinario. El estudio se realizó en 5 centros de referencia de Londres, Birmingham, Mansfield, Manchester y Edimburgo y se realizaron frotis en 161 consultas de medicina general. Entonces contábamos con la prueba de Captura de Híbridos II y esperábamos reclutar a 12.000 mujeres. En la figura 1 se muestra el esquema del ensayo.



El equipo del estudio HART. Fila anterior de izquierda a derecha: Janet Austin, Anne Szarewski, Linda Ho. Fila posterior: Louise Cadman, Rob Edwards, Peter Sasieni, Jack Cuzick, George Terry, Phillip Londesborough.





¿Resultó fácil realizar este complejo ensayo utilizando los consultorios de medicina general como centros de reclutamiento?

El reclutamiento resultó más complicado de lo que se esperaba debido fundamentalmente al tiempo requerido para obtener el consentimiento para la aleatorización. Los médicos de atención primaria y las enfermeras de los consultorios estaban muy ocupados y a menudo, no tenían tiempo para estar 30 ó 60 minutos describiendo el estudio cuando el propio procedimiento llevaba 5 minutos y las salas de espera estaban llenas. Si las modalidades de cribado se van a evaluar a esta escala, será necesario dejar claro las bases a seguir y reducir los procedimientos de consentimiento en las pruebas que tienen datos previos suficientes para indicar que son, al menos, tan buenas como las pruebas convencionales. Ésta debería ser una prioridad fundamental en la investigación en torno al cribado y la reciente manifestación de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) sobre las pruebas de VPH debería suponer una gran ayuda al respecto (www.iarc.fr).

¿Puede resumir los resultados clave del estudio?

Los resultados del estudio HART se han publicado recientemente⁷ y han generado un mayor interés en las pruebas de VPH. Tal y como se esperaba, el test de VPH fue significativamente más sensible que la citología (97% frente al 76%), pero menos específico. La aleatorización aportó directrices útiles para el manejo de mujeres VPH positivas con una citología negativa. Los resultados respaldaban la idea de que el siguiente cribado debería efectuarse en el plazo de un año. Esto llevó a una regresión del VPH en casi un 42% de los casos, y el test de VPH siguió siendo positivo en todos los casos que presentaban lesiones CIN2/3. Cuando se combinaba con frotis equívocos (borderline), se

llegaba a las mismas conclusiones y cerca de la mitad de las lesiones de bajo grado remitían durante el seguimiento. No se encontraron lesiones graves en ninguna mujer con resultados de VPH negativo y lesiones citológicas normales, equívocas o leves, lo cual sugiere que podrían remitirse a cribado rutinario de un modo seguro.

¿Dónde nos conducen estos hallazgos?

Se ha demostrado claramente que las pruebas de VPH son mucho más sensibles que la citología, aunque menos específicas. Esta mayor sensibilidad sugiere que el test de VPH podría ser el único test usado en las pruebas de detección primaria, y que la citología podría reservarse para el cribado de mujeres con VPH positivo. El estudio HART ha indicado que las mujeres con VPH positivo y citología negativa pueden someterse a un nuevo análisis pasado un año. La figura 2⁸ muestra un posible algoritmo para esta situación. Recientemente, la IARC ha afirmado que hay suficiente evidencia de que el test de VPH puede por sí solo reducir la incidencia y la mortalidad por cáncer cervicouterino. Sin embargo, aún hay que aclarar algunos aspectos relacionados con la implementación, como la edad apropiada para el inicio y cese de las pruebas de detección, el intervalo en el que debe hacerse, el valor de los nuevos marcadores de infección persistente y el coste-eficacia de los programas basados en el test de VPH. En condiciones ideales, estos aspectos deberían abordarse mediante proyectos de demostración aleatorizados, pero deben incluir un gran número de mujeres (un millón o más) para demostrar los efectos sobre la incidencia del cáncer. Es necesario realizar estudios de Salud Pública más racionalizados para llevar a cabo una evaluación completa. Esto nos va a mantener ocupados a todos la próxima década!!]

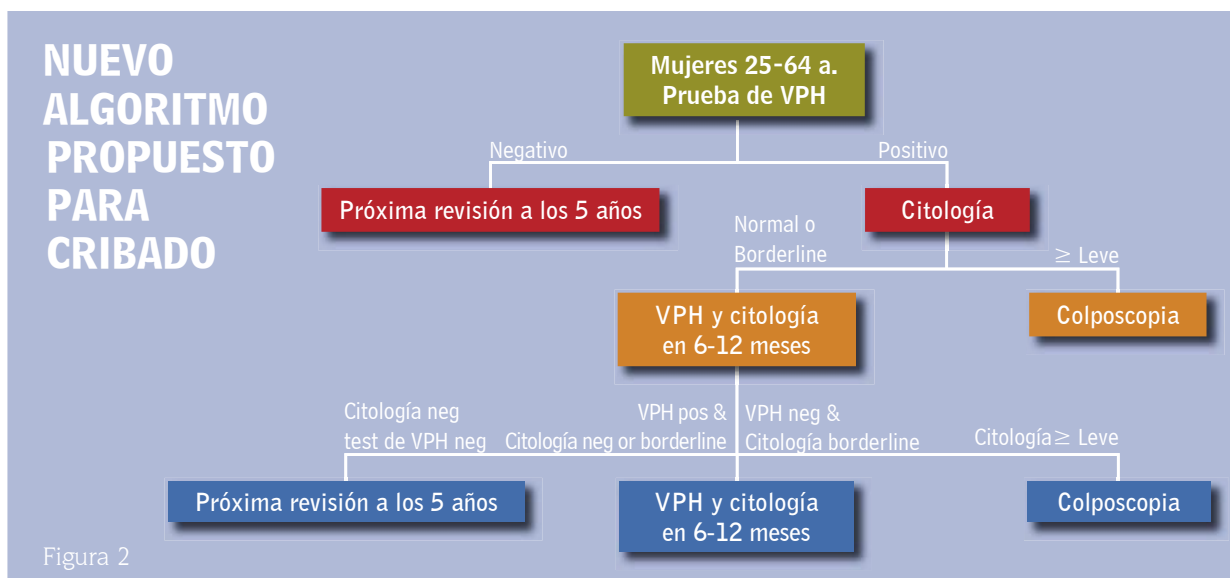


Figura 2

Referencias: 1. Durst M et al. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. Proc Natl Acad Sci 1983; 80: 3812-3815. 2. Campion MJ et al. Progressive potential of mild cervical atypia: prospective cytological, colposcopic, and virological study. Lancet 1986; ii: 237-240. 3. Cuzick J et al. Human papillomavirus type 16 DNA in cervical smears as predictor of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. Lancet 1992; 339: 959-960. 4. Cuzick J et al. Type-specific human papillomavirus DNA in abnormal smears as a predictor of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. Br J Cancer 1994; 69: 167-171. 5. Cuzick J et al. Human papillomavirus testing in primary cervical screening. Lancet 1995; 345: 1533-1536. 6. Cuzick J et al. HPV testing in primary screening of older women. Br J Cancer 1999; 81: 554-558. 7. Cuzick J et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. Lancet 2003; 362:1871-1876. 8. Sasieni P et al. Could HPV testing become the sole primary cervical screening test? J Med Screen 2002; 9: 49-51.

VPH EN CRIBADO Y TRIAJE

ESTUDIO ALTS SOBRE EL TRIAJE DE ASCUS Y LSIL

Diane Solomon

Investigador Senior. Grupo de Investigación del Cáncer Ginecológico y de Mama. División de Prevención del Cáncer. National Cancer Institute, NIH, DHHS. Rockville, MD. USA.

¿Cuál fue la finalidad del estudio ASCUS and LSIL Triage Study (ALTS) y cómo se diseñó?

ALTS es el nombre de un estudio clínico aleatorizado realizado en varios centros que financió el National Cancer Institute (NCI) y que comparaba tres estrategias utilizadas en el seguimiento de mujeres con resultados citológicos equívocos o lesiones de bajo grado: (1) colposcopia inmediata a todas las mujeres; (2) cribado de VPH (remisión a colposcopia si la prueba de VPH en el momento de la inclusión en el estudio era positiva); y (3) citología repetida con remisión a colposcopia si los resultados señalaban Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado (HSIL). En el estudio participaron cuatro centros de Estados Unidos con una gran diversidad demográfica: la Universidad de Washington, Seattle; la Universidad de Oklahoma, Oklahoma City; la Universidad de Alabama, Birmingham; y el Hospital Magee Womens del Medical Center Health System de la Universidad de Pittsburgh.

¿Cuáles fueron las conclusiones relacionadas con el seguimiento de ASCUS?

El estudio ALTS puso de manifiesto que el cribado de VPH resultaba al menos tan sensible como la colposcopia inmediata para la detección de CIN3 o cáncer (CIN3+), y que aproximadamente la mitad de las mujeres (que eran negativas al VPH) podían ahorrarse la carga emocional y financiera que supone someterse a una colposcopia. Realizar el seguimiento mediante una citología repetida en el umbral de referencia de ASCUS resultaba también una opción de cribado fiable; no obstante, esta estrategia requería más visitas y aproximadamente dos tercios de las mujeres serían finalmente remitidas para someterse a una colposcopia.¹

El hallazgo de que cerca del 50% de los casos de ASCUS resultarían positivos para VPH de alto riesgo pone de manifiesto la heterogeneidad biológica de esta interpretación citológica. ASCUS no es una entidad única, sino una categoría que abarca los cambios celulares relacionados con el VPH y los hallazgos que parecen similares a dichos cambios pero que no están relacionados con una infección por VPH. Las pruebas de VPH estratifican esta heterogeneidad según el riesgo de CIN3+. En realidad, un ASCUS VPH+ está asociado con el mismo riesgo de CIN3+ que las LSIL. (Tabla)

¿Cuáles fueron las conclusiones acerca de las LSIL?

Descubrimos que las LSIL citológicas se asociaban con una alta positividad al VPH, superior al 80% (rango 79%-86% en los cuatro centros clínicos). Mientras que un rango estrecho de positividad de VPH indica que la interpretación de LSIL se puede reproducir con facilidad (Figura), una positividad tan alta para el VPH limita la utilidad clínica del test para la identificación de las mujeres que **no** necesitan colposcopia. El seguimiento mediante citología en un umbral que asegurara como mínimo una sensibilidad del 90% para CIN3+ remitiría a más de dos tercios de las mujeres a una colposcopia. Estos datos indican que actualmente no existe ningún triaje eficaz para el LSIL, pero el riesgo acumulado de CIN3+ (16%) y CIN2 o superior (28%) justifica

la evaluación colposcópica en Estados Unidos.² Por consiguiente, en las pautas establecidas al amparo de la Sociedad Americana de Patología Cervical y Colposcopia se recomienda la colposcopia en los casos de LSIL.³

¿Hasta qué punto se pueden generalizar estos resultados?

En un metanálisis reciente⁴ se comparó el rendimiento de las pruebas de VPH y de la citología repetida tras un resultado de ASCUS. Los resultados, basados en los estudios de varios países, llegaron a las mismas conclusiones que el estudio ALTS. Llegados a este punto, no parece necesario realizar otros estudios de gran envergadura en diferentes poblaciones para comparar la variación internacional en el cribado de VPH de citología equívoca. En cambio, las diferentes regiones tendrán que explorar el significado de la terminología citológica utilizada por sus laboratorios y su relación con la positividad al VPH para determinar la utilidad del cribado de VPH en su entorno. Estamos desarrollando una biblioteca virtual de imágenes citológicas, histológicas y colposcópicas relacionadas con el VPH y con información demográfica del estudio ALTS para facilitar los estudios correlativos internacionales.

TABLA: DIAGNÓSTICO ACUMULATIVO DURANTE DOS AÑOS DE CIN2+ Y CIN3+ MEDIANTE CITOLOGÍA ORIGINAL Y TEST DE VPH

Diagnóstico original		Diagnóstico histológico tras 2 años de seguimiento	
Citología	Test VPH	CIN 2&3 Centro clínico	CIN 3+ Control de calidad del grupo de expertos en patología
ASCUS	VPH (-)	3.1%	1.7%
ASCUS	VPH (+)	27%	15%
LSIL	Todos	28%	16%

Colposcopia inmediata y VPH, brazos del estudio ALTS (n= 3.110)

El riesgo de CIN3+ a los dos años para ASCUS y VPH- es 1.7% comparado con el 15% en el caso de ASCUS con VPH+. El riesgo de CIN3 en LSIL es del 16%, equivalente a los casos de ASCUS con VPH. En el estudio ALTS, cerca del 80% de los casos de LSIL resultaron positivos para ADN de VPH.

¿Cuáles son algunas de las cuestiones de investigación relacionadas con las pruebas clínicas del VPH?

No se recomienda la realización de un análisis de VPH como prueba de triaje tras resultado citológico de LSIL. Su realización como complemento de la citología para la detección primaria en mujeres de 30 años o más revelará un grupo de mujeres que presentan resultados negativos en las pruebas de VPH y citología de LSIL. La tendencia provisional actual aconseja la colposcopia para estas mujeres.⁵ Quizás sea necesario replantear el tratamiento de los LSIL negativos para VPH a medida que vayamos recopilando los datos de este grupo de mayor edad. También debemos plantear estrategias de seguimiento en mujeres de 30 años o más que presenten una citología negativa pero un resultado positivo de la prueba de VPH. Las estrategias que se centran en identificar la persistencia del VPH pueden proporcionar mayor especificidad sin que la sensibilidad se vea comprometida.

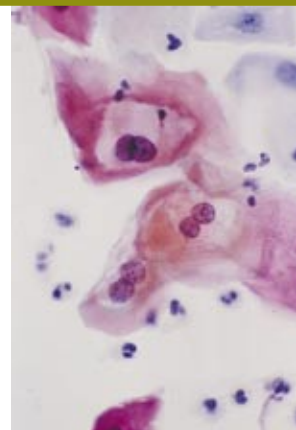


Figura: LSIL citológico que muestra la vacuolización citoplasmática perinuclear (coilocytosis), la binucleación y los núcleos agrandados.

ABREVIATURAS
ASCUS: Células escamosas atípicas de significado indeterminado.
LSIL: Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado.
CIN: Neoplasia intraepitelial cervical.

Referencias: 1. ALTS Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1383-1392. 2. ALTS Group. Randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1393-1400. 3. Wright TC Jr et al. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002;287:2120-2129. 4. Arbyn M et al. Virologic versus cytology triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:280-293. 5. Wright TC Jr et al. Interim Guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol* 2004;103:304-309.

DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA EL VPH

Profesor Ian Frazer

Director. Centre for Immunology and Cancer Research - Brisbane, Queensland, Australia.

Desde hace muchos años, el Centre for Immunology and Cancer Research, un centro de investigación de la University of Queensland situado en el Hospital Princess Alexandra de Brisbane, en Australia, se ha dedicado, bajo la dirección del Dr. Ian Frazer, al desarrollo de vacunas para la prevención y el tratamiento del cáncer cervicouterino.

Vacunas Terapéuticas

Los esfuerzos de los primeros estudios, realizados en 1980, estaban dirigidos a comprender la inmunobiología de la proteína E7 del VPH-16, que poco tiempo antes se había reconocido como un objetivo potencial para la inmunoterapia del cáncer cervicouterino. En los estudios preclínicos realizados por el Dr. Robert Tindle, ahora director del Sakzewski Virus Research Centre en Brisbane, se desarrollaron modelos animales locales para establecer la inmunogenicidad de esta proteína¹ y su potencial como vacuna para tratar los tumores transplantables que expresan la proteína E7.² En estudios clínicos posteriores se estableció la seguridad y la inmunogenicidad de la proteína E7 del VPH-16 en pacientes con cáncer

cervical³ y, en colaboración con Commonwealth Serum Laboratories (CSL Ltd, Melbourne, Victoria, Australia), de la combinación de una proteína de fusión E6E7 con el coadyuvante Iscomatrix en pacientes con Neoplasia Intraepitelial Cervical (CIN)2/3.⁴ El reconocimiento de que había una gama amplia de potenciales vacunas terapéuticas contra el precáncer y el cáncer cervical, y de que no existía ningún marcador indirecto eficaz de la vacuna que pudiera usarse para clasificar las posibles vacunas en los estudios preclínicos, llevó a una colaboración entre el grupo de investigación del Dr. Frazer y el Dr. Paul Lambert del McArdle Institute de Madison, Wisconsin, EEUU, a desarrollar modelos mejorados de la inmunología del cáncer cervicouterino. Se elaboró un modelo en el que podía injertarse piel transgénica para la proteína E7 en ratones normales⁵ y se probó la capacidad de las vacunas para favorecer el rechazo del injerto. Este modelo se está utilizando para comprender los requisitos necesarios para el éxito de una vacuna⁶ (los datos recientes indican que ninguna proteína sim-



ple ni ninguna vacuna de péptidos utilizada en solitario resultan suficientes para estimular el rechazo de los queratinocitos que expresan la E7). Es más, se requieren frecuencias altas de células T CD8 específicas, que pueden obtenerse mediante inmunización y transferencia pasiva. La resistencia a la muerte parece localizarse en el injerto y los estudios actuales se centran en entender los mecanismos locales de resistencia a las respuestas inmunoterapéuticas.

Vacunas Profilácticas

La interacción en 1990 de los intereses del Dr. Ian Frazer en el campo de la inmunología y de los intereses del Dr. Jian Zhou en el campo de la biología es-

tructural del papilomavirus, seguida de un período sabático que el Dr. Frazer pasó en Cambridge, Inglaterra, llevó al desarrollo de un método para la producción de partículas similares al papilomavirus (VLP) donde la principal proteína de la cápside del VPH-16 se expresó mediante el virus de la vacuna recombinante procedente del segundo codón de iniciación en el marco de lectura abierta del L1.⁷ Se elaboraron métodos alternativos de producción de VLP que incluían sistemas de *Baculovirus* y *E. coli*. Las VLP resultaron ser altamente inmunogénicas, produciendo intensas respuestas del anticuerpo sin coadyuvantes adicionales.⁸ El Centro también ha

Referencias: 1. Tindle RW et al. A "public" T-helper epitope of the E7 transforming protein of human papillomavirus 16 provides cognate help for several E7 B- cell epitopes from cervical cancer-associated human papillomavirus genotypes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:5887-5891. 2. Tindle RW et al. Immune response to human papillomaviruses and the prospects for human papillomavirus-specific immunisation. *Curr Top Microbiol Immunol* 1994;186:217-253. 3. Frazer IH et al. Vaccines for Human Papilloma-

virus infection and anogenital disease. Tindle, R.W. (ed.), pp. 91-104 (Landes Bioscience, Austin, Texas, 1999). 4. Frazer IH et al. Immunotherapy for HPV associated pre-cancer. *Cancer Immunity* 2003;3 Suppl 1:25. 5. Dunn LA et al. Presentation of the HPV16E7 protein by skin grafts is insufficient to allow graft rejection in an E7-primed animal. *Virology* 1997;235:94-103. 6. Frazer IH et al. Tolerance or immunity to a tumor antigen expressed in somatic cells can be determined by systemic proinflammatory signals at the time

of first antigen exposure. *J Immunol* 2001;167:6180-6187. 7. Zhou J et al. Expression of vaccinia recombinant HPV-16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. *Virology* 1991;185:251-257. 8. Zhou J et al. Definition of linear antigenic regions of the HPV-16 L1 capsid protein using synthetic virion-like particles. *Virology* 1992;189:592-599. 9. Zhang LF et al. HPV-6b virus-like particles are potent immunogens without adjuvant in man. *Vaccine* 2000;18:1051-1058. 10. Liu

WJ et al. Papillomavirus virus-like particles for the delivery of multiple cytotoxic T-cell epitopes. *Virology* 2000;273:374-382. 11. Zhou J et al. Papillomavirus capsid protein expression level depends on the match between codon usage and tRNA availability. *J Virol* 1999;73:4972-4982. 12. Liu WJ et al. Polynucleotide viral vaccines: codon optimisation and ubiquitin conjugation enhances prophylactic and therapeutic efficacy. *Vaccine* 2001;20: 862-869.

Las VLP que desarrolló el grupo del Dr. Frazer han sido fundamentales en el éxito posterior que ha tenido su uso en ensayos clínicos como vacunas profilácticas potenciales contra los papilomavirus asociados al cáncer.

realizado ensayos con las VLP como inmunoterapia para las verrugas genitales. Los resultados alentadores sobre la inmunogenicidad y seguridad procedentes de un estudio inicial de fase Ib en varones, en colaboración con los científicos de la Wenzhou Medical College de China⁹ llevaron a poner en marcha un programa de pruebas clínicas ampliado, financiado por el National Health and Medical Research Council

(NHMRC) de Australia, la Wellcome Foundation y el Cancer Research Institute de Nueva York.

Profilaxis y terapia combinadas

Las VLP quiméricas que incorporan epítomos de diversas proteínas no estructurales del papilomavirus, se crearon a mediados de la década de los noventa mediante la modificación de la secuencia del gen L1.¹⁰ En los estudios preclínicos, estas proteínas quiméricas demuestran que podían engendrar respuestas inmunitarias contra los epítomos incorporados, que podían ser terapéuticas con tumores trasplantables. La preocu-

pación sobre la estabilidad y la facilidad de uso de las VLP quiméricas llevó a la investigación de formulaciones mejoradas para estas vacunas. La administración oral resultó poco fiable. Las vacunas de polinucleótidos que codificaban las proteínas quiméricas L1 de papilomavirus, al principio eran poco inmunógenas, hasta que se reconoció que el codón podría aumentar la inmunogenicidad al modificar la secuencia de L1 para mejorar la expresión.¹¹ La modificación del codón junto con la incorporación de la ubiquitina, llevaron a una vacuna de polinucleótidos que proporcionó intensas respuestas inmunitarias

humorales contra los determinantes de neutralización conformacional en los viriones del VP y, de igual modo, intensas respuestas de inmunidad celular contra la proteína L1 y los epítomos incorporados.^{11,12} Estos resultados demuestran la eficacia de la profilaxis y de la terapia en los ensayos preclínicos y, en la actualidad, se están desarrollando nuevos sistemas de administración, diseñados para mejorar las respuestas inmunitarias de los primates a dichas vacunas de polinucleótidos modificados, en colaboración con los colegas de la University of Queensland.

VPH EN 100 IMÁGENES

TABLA CRONOLÓGICA DE LOS ESTUDIOS Y LAS DIRECTRICES SOBRE LA EPIDEMIOLOGÍA Y LA PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VPH Y EL CÁNCER CERVICOUTERINO.

LEYENDA:

Verde: Hitos clave de la política relativa a la realización de pruebas de VPH para la detección del cáncer cervicouterino.

Rojo: Sistemas de test sucesivos de VPH basados en la hibridación del ADN.

Amarillo: Dominios de prevención y estudios de la Salud Pública sobre el VPH y el cáncer cervicouterino.

Azul: Tipo predominante de estudios clínicos y epidemiológicos que demuestran la función etiológica del VPH en el cáncer cervical.

ABREVIATURAS:

IARC: International Agency for Research on Cancer.

HTA: Health Technology Assessment.

ACS: American Cancer Society.

ACOG: American College of Obstetrics and Gynecology.

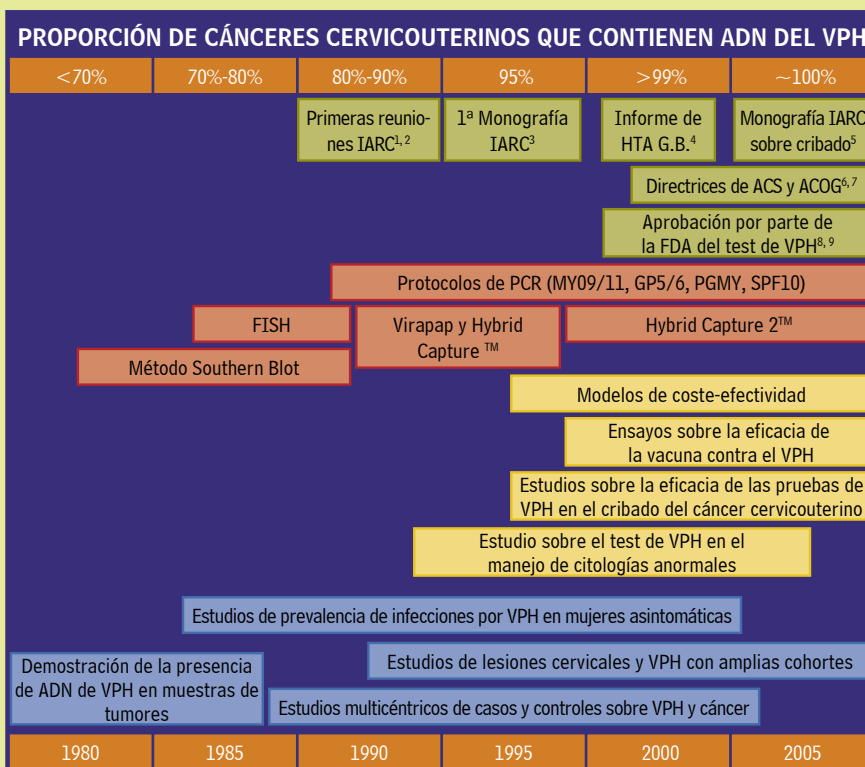
FDA: Food and Drug Administration.

FISH: Filter In-Situ Hybridization.

PCR: Polymerase Chain Reaction.

REFERENCIAS:

1 y 2. Muñoz N et al. IARC Scientific Publications No 94; 1989 y No 119; 1992. **3.** IARC. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 64 Human Papillomaviruses. Lyon: IARC; 1995. **4.** Cuzick J et al. A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme. Health Technol Assess 1999;3(14):i-iv, 1-196. **5.** IARC Handbooks of Cancer Prevention, Volume 10. Cervical Cancer Screening (In press). **6.** Saslow D et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. CA Cancer J Clin 2002; 52(6): 342-362. **7.** American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Cervical Cytology screening. Number 45, August 2003. Int J Gynaecol Obstet. 2003;83(2):237-47. **8.** <http://www.fda.gov/default.htm>. **9.** <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2003/NEW00890.html>.



Cortesía de E. L. Franco



Barbara Moscicki

Catedrática de Pediatría, University of California. Directora Asociada, División de Medicina Adolescente. San Francisco, USA.

VPH Y LA MUJER ADOLESCENTE

¿Conocen las adolescentes de Estados Unidos la existencia del VPH?

Las adolescentes creen que el VPH es una enfermedad específica que se relaciona, por lo general, con la aparición de verrugas en los genitales o con el desarrollo de cáncer cervicouterino. Por otro lado, el término médico "papilomavirus humano" sigue siendo relativamente desconocido para la mayoría de las jóvenes, las cuales tienen una idea bastante vaga, si es que tienen alguna, de la relación que existe entre las verrugas, el cáncer y el virus.¹ La asociación que existe entre el diagnóstico mediante la prueba de Papanicolaou y el VPH resulta también bastante confusa para la mayoría de las adolescentes (al igual que para los adultos). La mayoría de las adolescentes sexualmente activas que se han sometido a una exploración ginecológica saben que se les ha practicado una prueba de Papanicolaou, pero la mayoría desconocen qué detecta esta prueba ni por qué se les ha practicado. Las adolescentes confunden con frecuencia los virus "H" (virus del herpes simple (VHS), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y VPH). En las conversaciones que se mantienen con las adolescentes afectadas por infecciones de VPH, hay que poner especial atención en distinguir estos virus y en comprobar que han entendido que no están infectadas por VIH o VHS.

¿Piensa que es importante divulgar información sobre el virus y sus implicaciones?

Nunca puede ser una práctica errónea ofrecer información formativa sobre la re-

producción si esta información es precisa. Sin embargo, esta cuestión se hace más compleja cuando, en mujeres adultas, la detección del VPH y la formación al respecto se están convirtiendo en una prioridad, ahora que el test de VPH se ha convertido en una rutina en el manejo de las Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado (ASCUS), y se está ofreciendo como test de cribado primario en mujeres de más de 35 años de algunas zonas geográficas.² Por el contrario, dada la alta prevalencia del VPH en adolescentes sexualmente activas, el test de VPH probablemente no sea el más indicado para estas pacientes, ya que puede ocasionar confusión en lo que se refiere al manejo y tratamiento del cáncer.

¿Cuál es la frecuencia de estas infecciones en mujeres jóvenes?

Hasta un 50% de las adolescentes y adultas jóvenes adquieren el VPH en los 4-5 primeros años de prácticas sexuales (figura 1) y hasta el 25% de las adolescentes que se infectan por VPH desarrollan Lesiones Escamosas Intraepiteliales de Bajo Grado (LSIL) (figura 2).³ Lo confuso de todo esto es que el 90-95% de estas infecciones se resuelven espontáneamente, al igual que el 95% de los casos de LSIL que se detectan en estas mujeres jóvenes.^{4,5} Además, nuevas infecciones crean constantemente ondas de adquisición y regresión que se superponen. En consecuencia, una única prueba de VPH no resulta de mucha ayuda para determinar la historia natural del virus en una adolescente.

¿Cómo valora las implicaciones re-

lacionadas con las recomendaciones para el cribado?

Esta idea de cuadros repetidos en los que el virus se adquiere y se elimina rápidamente se ve confirmada por las bajas tasas de Lesiones Escamosas Intraepiteliales de Alto Grado (HSIL) (<1%) y en las extremadamente bajas tasas de cáncer invasor (<0,001%) en adolescentes.^{6,7} En consecuencia, la mayoría de los profesionales sanitarios se muestran menos entusiastas en la detección sistemática de HSIL y, por lo tanto, en el test de VPH en adolescentes. Ésto ha llevado a la estipulación de nuevas directrices para el cribado en Estados Unidos. La Asociación Americana del Cáncer sugiere que el profesional sanitario puede retrasar el cribado de forma segura mediante la prueba de Papanicolaou en las adolescentes hasta 3 años después del inicio de las prácticas sexuales⁸ sin que esto comprometa la seguridad. Estas nuevas directrices resultan bastante atrevidas ya que no basan el riesgo en la edad cronológica de la paciente, sino en los años en que ésta realiza prácticas de riesgo. El problema de tener en cuenta la edad cronológica radica en que en las mujeres jóvenes que comienzan su vida sexual a los 12 ó 13 años de edad se podría retrasar la prueba de Papanicolaou entre 9 y 13 años si se utilizara la edad de 21 ó 25 años como indicador cronológico.

¿Cómo situaría el papel del VPH en el contexto de la educación sexual y de reproducción?

Es importante incorporar el VPH y el cribado del cáncer en la educación sanitaria

y reproductiva donde se está discutiendo la importancia de todas las infecciones de transmisión sexual. Las infecciones por *C. trachomatis* tienen la morbilidad más apremiante entre las adolescentes que presentan infertilidad y embarazos ectópicos, lo cual refleja las devastadoras consecuencias que tiene no tratar esta afección. El VPH debe tratarse como una enfermedad que genera verrugas genitales, pero estas verrugas son un incordio y no derivan en cáncer. Los tipos de VPH que no están asociados con verrugas genitales son importantes si no se controlan. Las adolescentes deben comprender la importancia que tiene el cribado y cuándo debe iniciarse. Por lo tanto, la educación respecto a las pruebas de detección de infecciones de transmisión sexual y a la prueba de Papanicolaou es importante y debe darse de forma precisa y reiterativa. El concepto de "cribado" debe incorporarse a la educación primaria antes del inicio de la actividad sexual y debe continuar a lo largo del tiempo.

¿Cómo explica a una adolescente con ASCUS la presencia de VPH?

La mayoría de las veces, un ASCUS en mujeres jóvenes es un cambio inespecífico no asociado con el VPH, con casos raros de HSIL y casos sumamente raros de cáncer invasor no detectado. En consecuencia, cualquier manejo de ASCUS es bienvenido. Normalmente, el test de VPH será positivo, puesto que es bastante común en adolescentes con citologías normales y anormales.⁹ Conviene dejar claro al profesional sanitario que hay otras infecciones, como la *C. trachomatis*, que son mucho más comunes en los jóvenes con actividad

sexual que las HSILs y que hay que vigilar las infecciones en las adolescentes que padecen ASCUS.¹⁰

Si en una adolescente con ASCUS se realiza la prueba de VPH, se le puede explicar que las infecciones por VPH son muy frecuentes. Luego se puede explicar que en la actualidad la práctica común en medicina consiste en referir a una mujer con ASCUS para que se someta a las pruebas, puesto que algunas de las mujeres con VPH que presentan un frotis anormal tienen HSIL precanceroso. Si esto fuera así, deberían recibir tratamiento. Es importante no recalcar que el VPH es una enfermedad de transmisión sexual. Más bien el VPH debe ser tratado como una infección muy común, tanto como un resfriado. Si una mujer besa a su pareja y éste está resfriado, lo más probable es que se contagie del virus que causa el resfriado. Pero también igual que normalmente su cuerpo se recupera del resfriado, lo mismo ocurre con el VPH.

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas más frecuentes que derivan en una visita médica?

El motivo más habitual por el que los adolescentes acuden a la consulta en busca de asesoramiento sexual, es una alarma de embarazo o porque desean información sobre métodos anticonceptivos. En consecuencia, el cribado de infecciones de transmisión sexual, como la *C. trachomatis* y la *N. gonorrhoea*, debe ser la prioridad principal en adolescentes jóvenes. Con los análisis de orina disponibles para la *C. trachomatis* y la *N. gonorrhoea*, ya no resulta necesario realizar exploraciones pélvicas, lo que se refleja en las altas tasas de aceptación del

cribado. También es importante revisar el comportamiento sexual de riesgo y el cribado del VIH. En ocasiones, las adolescentes manifestarán que han acudido a la consulta para realizarse la prueba de Papanicolaou anual, cuyo contenido les resulta bastante vago. Con las nuevas recomendaciones de retrasar las pruebas de Papanicolaou hasta 3 años después de comenzar la actividad sexual, sigue siendo crucial ofrecer una revisión anual ginecológica. En los tres primeros años tras el inicio de las prácticas sexuales, este reconocimiento debe incluir el cribado de infecciones de transmisión sexual y, a partir de entonces, además, la prueba de Papanicolaou.

En caso de verrugas genitales, ¿cuáles son sus recomendaciones actuales?

Para la mayoría de las adolescentes las verrugas genitales son bastante devastadoras. Creen que se debe a una mala higiene y una vez que se han tratado, se muestran reacias a volver a causa del dolor. Los tratamientos autoaplicados son bien aceptados entre las adolescentes de mayor edad. Sin embargo, las más jóvenes a menudo se muestran inseguras a la hora de mirarse "allí abajo" o de tocarse. Por tanto, es mejor realizar la terapia en la consulta. El tratamiento se acepta mejor si se aplica primero un anestésico tópico como la crema Eutectic Mixture of Local Anesthetics (EMLA).

¿Cuáles son sus recomendaciones respecto al uso de preservativos?

Son muchos los motivos por los que conviene hacer hincapié en la importancia de los preservativos. En primer lugar, sabemos que son muy importantes para la prevención de embarazos y de infecciones de transmisión

Figura 1

Distribución estimada del tiempo que las participantes permanecen sin VPH tras el inicio del reclutamiento

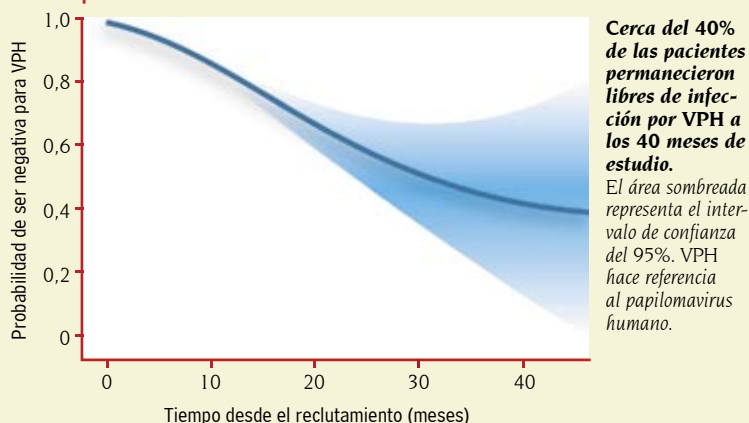
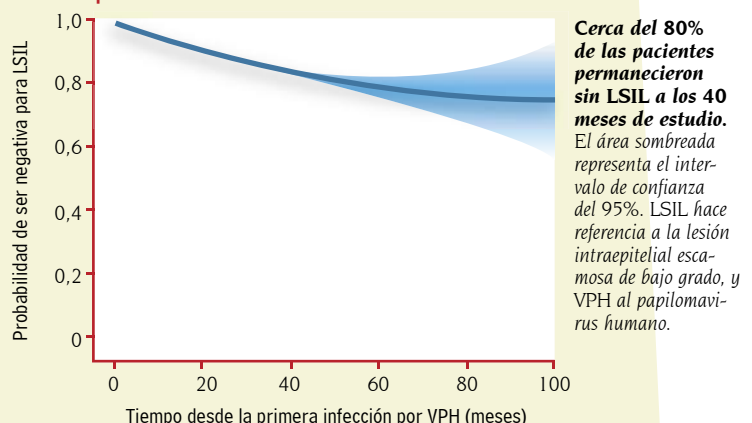


Figura 2

Distribución estimada del tiempo que las participantes permanecen sin LSIL tras el inicio del reclutamiento



VPH Y LA MUJER ADOLESCENTE

sexual. Aunque muchos estudios revelan que el uso de preservativos proporciona poca protección en la adquisición del VPH, los preservativos sí evitan otras enfermedades de transmisión sexual, como VHS, VIH, *C. trachomatis* y *N. gonorrhoea*. Las infecciones de transmisión sexual desempeñan un papel importante en el desarrollo del cáncer cervicouterino. Tanto la *C. trachomatis* como el VHS han sido implicados como cofactores importantes. Además, las tasas de SIL aumentan extraordinariamente en mujeres infectadas por VIH. Aunque la inmunosupresión de CD4 desempeña un papel en la aceleración de la progresión, el estado del VIH también parece desempeñar un papel independiente. Por tanto, en la actualidad aconsejo a los adolescentes que sigan utilizando preservativos teniendo en cuenta todas estas razones.

¿Cuáles son las lecciones más importantes que pueden extraerse de sus estudios realizados entre mujeres adolescentes?

Pueden resumirse con relativa facilidad y ya se han comentado anteriormente de forma más detallada. En primer lugar, las infecciones por VPH y las LSIL son habituales, aunque aún resulta más frecuente su regresión. Los casos de HSIL son menos comunes y los casos de cáncer invasor son extremadamente raros. La detección mediante las pruebas de Papanicolaou se puede retrasar al menos 3 años tras el inicio de la actividad sexual sin que esto comprometa la seguridad, ya que no es probable que se produzcan casos de cáncer invasor durante este período y las ondas de adquisición y desarrollo de VPH y LSIL se solapan, lo que hace que la información clínica sea equívoca y que se utilice, por lo general, un tratamiento demasiado agresivo. Hemos participado también en numerosos estudios inmunológicos y nuestros resultados sugieren que las respuestas inmunitarias mediadas por células, que se han medido sistémica y localmente, resultan críticas en el mantenimiento del control del VPH.¹¹ En mujeres jóvenes se necesitan estudios sobre adquisición precoz, ya que es probable que se produzcan las primeras infecciones en este grupo de edad. En lo que se refiere a las actitudes respecto a las pruebas de VPH, algunos de nuestros trabajos iniciales sugieren que las adolescentes no están interesadas en someterse a las pruebas de VPH si no hay curación.

Referencias:

1. Ramirez JE et al. Genital HPV infections: Knowledge, perception of risk, and actual risk in a nonclinic population of young women. *J Women's Health* 1997; 6: 113-121.
2. Wright TC Jr et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol* 2004; 103(2): 304-309.
3. Moscicki AB et al. Risks for Incident Human Papillomavirus Infection and Low-Grade Squamous Intra-Epithelial Lesion Development in a Longitudinal Cohort of Adolescent and Young Women. *JAMA* 2001; 285(23): 2995-3002.
4. Moscicki AB et al. High rate of regression of Low-grade squamous intra-epithelial Lesions (LSIL) among adolescents and young women. *Lancet*, in press.
5. Schlecht NF et al. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1336-1343.
6. Mount S et al. A study of 10,296 pediatric and adolescent Papanicolaou smear diagnoses in northern New England. *Pediatrics* 1999; 103: 539-545.
7. Ries LAG et al. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1999. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2002.
8. Saslow D et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002; 52(6): 342-362.
9. Moscicki AB et al. Prevalence and risks for cervical human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in adolescent women: Impact of infection with human immunodeficiency virus. *Archives of Pediatrics and Adolescents* 2000; 154(2):127-134.
10. Lehmann M et al. Detection of Chlamydia trachomatis DNA in cervical samples with regard to infection by human papillomavirus. *J Infect* 1999; 38(1): 12-17.
11. Scott M et al. Cell-mediated immune response to human papillomavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8(2): 209-220.

NOTICIA

CITOLOGÍA LÍQUIDA Y TEST DE PAPILOMAVIRUS HUMANO PARA LA DETECCIÓN DEL CÁNCER CÉRVICOUTERINO

CANADÁ, DICIEMBRE DE 2003

Dr Marc Steben

Institut National de Santé Publique du Québec.
Direction de la Sante Publique. Unite Maladies Infectieuses.
Montreal, Quebec, Canadá.

La entidad Canadian Coordinating Office for Health-Technology Assessment (CCOHTA) ha publicado un informe tecnológico sobre la técnica de citología líquida y las pruebas de VPH para la detección del cáncer cervicouterino. Realizaron una búsqueda de la bibliografía médica publicada entre enero de 1997 y julio de 2003 de ensayos comparativos sobre: • la validez diagnóstica de la citología líquida, de las pruebas de VPH y del test de Papanicolaou; • las evaluaciones económicas o los estudios de costes de las pruebas de VPH y la citología líquida.

Conclusiones: • En las mujeres que tienen un riesgo normal de padecer cáncer cervicouterino, la citología líquida resulta más eficaz que la prueba de Papanicolaou, aunque no es así en las mujeres que presentan un riesgo elevado. • La citología líquida reduce la tasa de muestras insatisfactorias de células cervicouterinas. • La prueba de VPH, tanto si se realiza sola como si se combina con una citología, es más eficaz que la prueba de Papanicolaou, aunque resulta menos específica para el cribado y el triaje. • Realizar la detección mediante citología líquida cada tres o más años puede resultar tan rentable como la prueba de Papanicolaou. • Antes de sacar conclusiones sobre la rentabilidad de las pruebas de VPH es necesario completar la modelización económica basada en el uso de citología líquida realizada en Canadá.

LA IARC ESTÁ PREPARANDO UNA NUEVA MONOGRAFÍA SOBRE EL CRIBADO DEL CÁNCER CERVICAL

Entre los días 20 y 27 de abril de 2004, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) convocó a un grupo de trabajo formado por más de 50 científicos de todo el mundo. La monografía concluye que hay pruebas suficientes de que tanto la citología líquida como la citología automatizada pueden reducir la incidencia y la mortalidad del cáncer cervicouterino. También existen pruebas suficientes de que el test de VPH puede reducir la incidencia y mortalidad por cáncer cervical.

La valoración global del test de VPH establece que: "la eficacia que se puede esperar del test de VPH como método de cribado, siempre que se utilice un sistema validado, es como mínimo tan buena como la de la citología convencional". La monografía se publicará a finales de 2004.

www.iarc.fr/pageroot/PRELEASES/pr151a.html

21º CONGRESO INTERNACIONAL DE PAPILOMAVIRUS

MÉJICO D.F. 20-26 DE FEBRERO DE 2004

ESTUDIOS DE EPIDEMIOLOGÍA Y PREVENCIÓN DEL VPH

Pasados los sufrimientos que experimentó durante su niñez y adolescencia, el ciclo de Congresos Internacionales sobre Papilomavirus ha alcanzado ahora su edad adulta. No obstante, continúa cobrando importancia y los congresistas que llegaron a la histórica capital mejicana el pasado 20 de febrero contribuyeron a que éste fuera el evento más importante registrado hasta el momento, con más de 1.300 participantes y cerca de 650 resúmenes. La majestuosa arquitectura de la sede del Congreso se encontraba a poca distancia de lugares que habían sido testigo de muchos momentos excepcionales durante los 3.000 años de historia de las civilizaciones mesoamericanas. Abstraídos de la grandiosidad histórica de los alrededores del Hotel Sheraton, los congresistas aportaron y se les ofreció una combinación ecléctica de ciencia innovadora y un programa de Salud Pública ambicioso que reflejaba la historia mucho más corta, aunque no por ello menos apasionante, de la investigación en torno al VPH.

Las numerosas y destacadas contribuciones del Congreso de Méjico en las áreas de investigación en epidemiología, prevención y Salud Pública mostraron un nivel inigualable de actividad interdisciplinaria. Durante los 20 últimos años, la comunidad de científicos que trabajan en estas disciplinas ha ido produciendo minuciosamente una sólida investigación que va desde la etiología hasta la prevención. Probablemente sea justo decir que pocas áreas de la investigación del cáncer han experimentado un progreso tan rápido. Ahora contamos con un conocimiento más profundo del papel causal que juegan los VPH en la carcinogénesis cervical, del cual pueden hacer uso investigadores de otras muchas áreas relacionadas con la prevención del cáncer. Este conocimiento ha impulsado el desarrollo de diversos frentes de investigación en el área de la prevención de infecciones por VPH y, en última instancia, en la prevención del cáncer cervicouterino a través de la vacunación. Las sesiones en las que se trataron temas sobre vacunas e inmunización contra los VPH estuvieron entre las más concurridas del Congreso. La reunión de Méjico también puso de relieve la importancia de los estudios, cada vez más numerosos, sobre aspectos relacionados con las cuestiones sociales sobre la importancia de la infección

por VPH. Los científicos de Salud Pública presentaron una amplia y variada colección de artículos sobre el estudio psicosocial de los problemas relacionados con la detección de los VPH, cribado y vacunación contra el VPH. Gracias a la sólida Investigación Epidemiológica y de Salud Pública sobre los VPH desarrollada, Méjico es único entre los países en vías de desarrollo. Para beneficio general, el Congreso sacó a la luz algunos de los mejores artículos sobre temas internacionales de salud, que incluían estudios de cohorte a largo plazo, ensayos de cribado de VPH y de vacunación contra los VPH, y estudios coste-eficacia en torno a las intervenciones sanitarias destinadas al control de la infección por VPH. Un aspecto destacado del programa científico fue la presentación de los resultados preliminares de los ensayos randomizados controlados de pruebas de VPH que se están desarrollando en torno al cribado del cáncer cervicouterino. Estos estudios de gran relieve facilitarán la evidencia que finalmente sustituirá la obtenida en estudios clínicos previos no randomizados. A la larga, estos estudios sentarán las bases de la política que se seguirá en el futuro para la prevención de cáncer cervicouterino mediante programas de cribado.

Resulta imposible dar aquí un trato justo a las numerosas y valiosas contribuciones en torno a Epidemiología y Salud Pública que capturaron la atención de los congresistas en el 21º Congreso Internacional de Papilomavirus de Méjico D.F. No hubo indicios de que la investigación en estas áreas comenzara a ser menos cuantiosa o menos innovadora. Muy al contrario, quedó claramente patente la sensación de que este campo sigue siendo tan extenso y dinámico como siempre. El sólido conocimiento sobre la etiología y los mecanismos patológicos está generando nuevas iniciativas de prevención. Asimismo ha avivado una nueva y apasionante investigación sobre el VPH y las enfermedades que genera. El Congreso de Méjico fue una excelente oportunidad para vislumbrar el camino que se abre ante nosotros.

www.insp.mx/hpv2004/index.php

Eduardo L. Franco

Profesor de Epidemiología y Oncología. Director de la División de Epidemiología del Cáncer, McGill University, Montreal, Canadá.



INVESTIGACIÓN BÁSICA EN TORNO AL VPH

El 21º Congreso Internacional de Papilomavirus proporcionó un apasionante y productivo foro para los estudios, tanto clínicos como básicos, sobre la infección por el VPH y enfermedades relacionadas. Los aspectos principales del ciclo vital vírico incluían la replicación, transcripción y funciones de las proteínas víricas. Se espera un papel crucial de las interacciones de E1-E4 con casi todos los restantes productos víricos. Se describieron nuevos coadyuvantes de unión de E6, E7 y E2, aunque su función exacta en el ciclo vírico todavía no está muy clara ni tampoco los eventos moleculares precisos necesarios para la persistencia vírica y las manifestaciones clínicas. Los informes indican que ambos, E6 y E7, tienen múltiples efectos sobre la expresión de las citocinas y el reconocimiento inmunitario, así como

Alejandro García Carrancá, PhD

Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer. Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. Instituto Nacional de Cancerología, Méjico.

sobre varias moléculas de adhesión. Se describieron secuencias importantes para la distribución núcleo-citoplasmática de los principales productos víricos, junto con los efectos de algunas modificaciones sobre sus funciones. La reunión contó con la presencia de más de 1.300 científicos, médicos y estudiantes de alrededor de 45 países diferentes y supuso también una oportunidad importante para que el público general adquiriese conocimientos sobre estos virus y para combatir mejor el cáncer cervicouterino.



AUTOTOMA PARA EL VPH: ¿QUÉ MÉTODO UTILIZAR?



Diane M. Harper, MD, MPH, MS

Directora del Grupo de Investigación y Prevención del Cáncer. Norris Cotton Cancer Centre. Profesora Asociada Departamento de Medicina de Familia y Comunitaria; Obstetricia y Ginecología. Dartmouth Medical School. Profesora Asociada del Departamento de Estudios de Mujeres y Género. Dartmouth College. New Hampshire, USA.

Las pruebas de VPH para mujeres se han vuelto cada vez más importantes a medida que se ha ido asentando la evidencia epidemiológica que asocia a determinados tipos de VPH con el cáncer cervical. En países que no disponen de una infraestructura citopatológica ni cuentan con Programas de Salud organizados, se están considerando programas de detección del VPH como marcador indirecto de citología anormal. El objetivo de este artículo es ayudar a elegir una técnica a aquellos países que están programando proyectos de Salud Pública con la elección de la técnica de la autotoma.

Los métodos de detección del VPH se han desarrollado principalmente en estudios de investigación longitudinales y no se ha comprobado su aplicabilidad en poblaciones generales de mujeres. Se ha demostrado que el lavado cérvicovaginal resulta inaceptable para las mujeres y difícil de llevar a cabo a gran escala.¹⁻⁴ A pesar de su eficacia clínica, la toma de muestras mediante cepillo citológico (cytobrush) y captura de híbridos no es el método de autotoma preferido por las mujeres de la Europa Occidental debido a la dureza de los cepillos.^{3, 5} Los hisopos (escobillas) de algodón atrapan las células cérvico-vaginales, lo que produce falsos resultados negativos. El uso de un hisopo de Dacron es el método de autotoma que se ha utilizado con mayor frecuencia⁶⁻⁸ porque puede procesarse con facilidad en el laboratorio para la detección del VPH, aunque su nivel de sensibilidad es más bajo que el del muestreo cervical dirigido por el médico.

Descubrimos que si se utilizaban dos hisopos de Dacron consecutivamente, la detección de los tipos de VPH de alto riesgo era equivalente al examen cervical realizado por el médico, y que éste era un método más sensible y específico que utilizar un único hisopo de Dacron o dejar un tampón en la vagina durante menos de 10 segundos.⁹ Si se introduce un tampón en la vagina entre una y cuatro horas, sin embargo, la tasa de detección de VPH es equivalente a la de dos hisopos de Dacron.¹⁰ Los tampones han resultado eficaces para la detección de *C. trachomatis*, *N. gonorrhoea* y Tricomoniasis así como VPH en el cribado de infecciones de transmisión sexual en grandes volúmenes de población. Sin embargo, parece que debe

prolongarse la exposición a las paredes vaginales para mejorar la tasa de detección del VPH.

El momento escogido para la toma de las muestras no afecta a la detección del VPH.

Hemos puesto de manifiesto que la fase del ciclo menstrual no tiene repercusiones en la detección del VPH, la proximidad del coito no cambia la capacidad de detección del VPH en las mujeres, y el número de días desde la última toma de muestras no afecta a la reproducibilidad de la detección del VPH, lo que hace posible que la toma de muestras se repita en un corto plazo (días o semanas).¹¹ La posibilidad de repetir la toma de muestras en un intervalo de tiempo corto es importante para los aspectos prácticos de los programas de cribado, puesto que las muestras se pueden perder, invalidar o es posible que no se puedan procesar y tengan que repetirse rápidamente.

La juventud, una mayor paridad y el uso de métodos anticonceptivos orales están asociados con una mayor detección del VPH mediante el uso consecutivo de dos hisopos de Dacron. Además de detectar el VPH, el uso consecutivo de dos hisopos de Dacron resulta eficaz para detectar mujeres con CIN2/3, utilizando la presencia de VPH de alto riesgo como marcador indirecto. La sensibilidad y la especificidad son del 100% en un pequeño estudio⁹ con razones de riesgos que varían de 13 a 60 para CIN2/3 asociado con positividad para los tipos de VPH de alto riesgo en estudios amplios.¹¹

La aceptabilidad de la autotoma entre las mujeres depende de factores culturales. Si la cultura fomenta la comprensión por parte de las mujeres de su anatomía, como por ejemplo, la utilización de tampones durante la menstruación, la autotoma resultará una técnica muy útil para los programas de cribado masivos del cáncer cervicouterino. **Los trabajos publicados en poblaciones estadounidenses y europeas indican que la aceptación de la autotoma es prácticamente universal y que se prefiere esta técnica al examen anual con espéculos.** Resulta primordial realizar estudios que determinen la aceptabilidad de la autotoma entre la población deseada antes de emprender proyectos de mayor envergadura.

La autotoma, por su propia naturaleza, incluirá células vaginales y cervicales. La distribución de tipos de VPH y el número de tipos de infección por VPH diferirá entre las muestras vaginales y cervicales. Mediante el muestreo cérvicovaginal pueden detectarse más tipos, con mayores cargas víricas y con distribuciones diferentes que utilizando exclusivamente el muestreo cervical. Esta información adicional, obtenida mediante el uso consecutivo de dos hisopos de Dacron, podría constituir un método para monitorizar la eliminación del VPH hasta niveles no detectables.



De izquierda a derecha:

MaiThao Tonnu, BA, Dorie Belloni, BS, Meghan Raymond Longacre, PhD, Jean Reichert, MS, Polly Goralski, RN, Jorge Gonzalez, MD, Diane Harper, MD, MPH.

Referencias: 1. Fairley CK et al. Tampons: A novel patient-administered method for the assessment of genital human papillomavirus infection. *J Infect Diseases* 1992;165:1103-1106. 2. Vermund SH et al. Molecular diagnosis of genital human papillomavirus infection: Comparison of two methods used to collect exfoliated cervical cells. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:304-308. 3. Moscicki AB. Comparison between methods for human papillomavirus DNA testing: A Model for self-testing in young women. *J Infect Dis* 1993;167:723-725. 4. Wagner D et al. Identification of human papillomavirus in cervical swabs by deoxyribonucleic acid in situ hybridization. *Obstet Gynecol* 1984;64:767-772. 5. Harper DM et al. Collection techniques for human papillomavirus. *J Fam Pract* 1999;48:531-535. 6. Wright TC et al. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA* 2000;283:81-86. 7. Morrison EAB et al. Self-administered home cervicovaginal lavage: A novel tool for the clinical-epidemiologic investigation of genital human papillomavirus infections. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:104-107. 8. Gravitt PE et al. Evaluation of self-collected cervicovaginal cells samples for human papillomavirus testing by PCR. In Press. 9. Harper DM et al. Randomized Clinical Trial of PCR Determined HPV Detection Methods: Self-Sampling vs. Clinician-Directed - Biological Concordance and Women's Preferences. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186:365-373. 10. Harper DM et al. Tampon samplings with longer cervico-vaginal cell exposures are equivalent to two consecutive swabs for the detection of high-risk HPV. *Sexually Transmitted Diseases* 2002;29: 628-636. 11. Harper DM et al. Hormonal influences, recency of sexual intercourse, frequency of repeat sampling, and sampling technique: Do they affect the detection rate of high-risk HPV? *Ann Fam Med* 2003;Nov/Dec:221-227.

AOGIN UN CONCEPTO PARA EL FUTURO



De izquierda a derecha:
Profesor Asociado Michael Quinn,
Profesora Asociada Suzanne Garland,
Dr. Jeffrey Tan

• **Dr. Jeffrey Tan.** Ginecólogo Consultor. Oncología & Displasia Clínica. • **Directora Asociada Suzanne Garland.** Directora del Dept. de Investigación Microbiológica. Directora de Dept. de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas. Consultora Senior de Microbiología y Enfermedades Infecciosas. • **Profesor Asociado Michael Quinn.** Director de la Unidad de Oncología y Displasia. The Royal Women's Hospital. Carlton, Australia. • **Dra. Isabelle Heard.** Servicio de Inmunología Clínica, Hôpital Européen Georges Pompidou. París, Francia. • **Profesor Jong Sup Park.** Departamento de Obstetricia y Ginecología. The Catholic University of Korea. Seoul, Korea.

El carcinoma del cuello uterino es un cáncer muy común en las mujeres de todo el mundo, ocupando el segundo lugar detrás del cáncer de mama. Se estima que la incidencia se encuentra en torno al medio millón de casos por año (470.600 casos por año), y cerca del 80% se producen en los países desarrollados (379.100).

Más del 50% de los casos de cáncer cervical registrados en los países desarrollados se producen en la región del Pacífico Asiático. En un esfuerzo por controlar el cáncer cervical en esa región se propuso la creación de la Asian Oceania Research on Genital Infections and Neoplasia (AOGIN).

El propósito de AOGIN es establecer un grupo multidisciplinar de expertos en la región que siga la línea de la European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) y el European Course on HPV Associated Pathology (EHPV), implantado en Europa, y más recientemente en América Latina. El grupo propuesto trabajaría con profesionales de la salud (y con el público general), especialmente en la asistencia de mujeres con el objetivo de colaborar, investigar, realizar intercambios científicos, educar y formar, proporcionan-

do información, sondeos y auditorías. AOGIN reuniría a médicos y científicos cuyos trabajos se relacionen con las infecciones genitales y la neoplasia.

Se estableció que AOGIN tendría cuatro áreas principales de actividad:

1. Colaboración e Investigación

El comité científico (un grupo que comprende médicos y científicos expertos) desarrollará y promoverá la colaboración en proyectos de investigación básica y clínica, al mismo tiempo que intentará cooperar con otras entidades internacionales (por ejemplo, EUROGIN).

2. Intercambio científico, Educación y Formación

La naturaleza multidisciplinar de esta organización hará de AOGIN un foro para el intercambio de ideas y cooperación entre colegas. Se hizo evidente que las capacidades de investigación eran diferentes en cada país de la región, por lo que AOGIN deberá trabajar para respaldar a estos países conforme a sus necesidades.

3. Información

AOGIN deberá constituir una verdadera plataforma de información y formación para médicos, pacientes y autoridades públicas.

Ésto se llevará a cabo mediante:

- Organización de congresos internacionales que proporcionen un foro para presentar información actualizada y revisar el progreso registrado en la comprensión y el tratamiento de la neoplasia y de las infecciones genitales.

- Propuesta de cursos y talleres en los que se revisen la práctica clínica actual y los avances técnicos en el cribado y el manejo del cáncer cervicouterino.

- Presentación de sesiones de formación para incentivar a los centros especializados en el desarrollo de programas de cribado.

- Coordinación y respaldo de reuniones de consenso y grupos de expertos sobre los problemas que se encuentran en la práctica diaria. Ésto llevará a recomendaciones para mejorar la práctica médica, tomando en cuenta los recursos financieros.

- Organización de simposios paralelos en las principales conferencias internacionales y promoción del intercambio de información con otras organizaciones de especialistas en el área.

4. Sondeos y Auditorías

AOGIN encargará sondeos médicos con el objetivo de evaluar la efectividad de la actividad médica. Dará apoyo continuo, asesoramiento y recomendaciones para la mejora de la actividad médica y la optimización de la gestión financiera.

Conclusión:

Esperamos la colaboración de otras organizaciones de Asia y Oceanía y de otros continentes para asegurar el éxito de esta iniciativa.

Contactar con AOGIN:

Suzanne Garland: suzanne.garland@wch.org.au

Jeffrey Tan: tanj@cryptic.rch.unimelb.edu.au

Michael Quinn: Michael.Quinn@affinityhealth.com.au



PUBLICACIONES IMPORTANTES

REPERCUSIÓN PSICOLÓGICA DEL TEST DE VPH EN MUJERES EN LAS QUE LOS RESULTADOS DEL FROTIS CERVICAL SON EQUÍVOCOS O LIGERAMENTE DISCARIÓTICOS: ESTUDIO TRANSVERSAL CON CUESTIONARIO

Maissi E, Marteau TM, Hankins M, Moss S, Legood R, Gray A. *BMJ* 2004;328 (7451):1293

La positividad del VPH está asociada con una mayor ansiedad, angustia y preocupación que la que se asocia con los resultados citológicos anormales. Informar de forma más eficaz a las mujeres sobre el significado de unos resultados equívocos o ligeramente discarióticos y sobre el estado del VPH, en particular sobre los riesgos absolutos de desarrollar cáncer cervicouterino, puede evitar en cierto modo la ansiedad de las pacientes que son positivas al VPH y tranquilizar a aquellas que no lo son.

NO SE HA CONFIRMADO NINGÚN CASO DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL DE GRADO 3 CON NEGATIVIDAD PARA EL ADN DEL VPH NI DE CÁNCER PRIMARIO INVASOR DE CUELLO UTERINO ENTRE 511 PACIENTES

Bohmer G, van den Brule AJ, Brummer O, Meijer CL, Petry KU. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:118-20

Tras excluir las muestras inadecuadas y los diagnósticos erróneos, el ADN del VPH se asoció con todos los casos confirmados de neoplasia intraepitelial cervical de grado 3 y de cáncer cervicouterino primario. Estos resultados ratifican los informes anteriores en los que se declaraba que el VPH es una causa necesaria del cáncer cervical.

INFECCIÓN POR VPH EN HOMBRES QUE TIENEN RELACIONES SEXUALES CON OTROS HOMBRES EN UNA COHORTE HOLANDESA DE HOMOSEXUALES

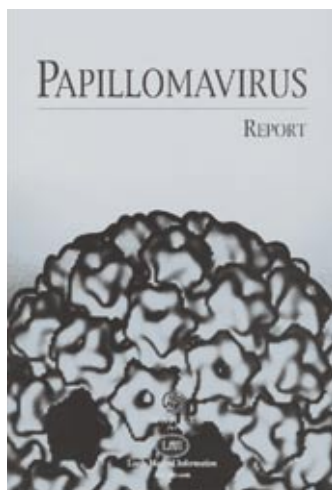
van der Snoek EM, Niesters HG, Mulder PG, van Doornum GJ, Osterhaus AD, van der Meijden WI. *Sex Transm Dis* 2003;30:639-44

Mediante este estudio transversal en el que participaron 241 hombres sin VIH y 17 con VIH que tenían relaciones sexuales con otros hombres, se observó que era más frecuente detectar el ADN del VPH en el ano que en el surco coronal. La positividad al VIH estaba asociada con una prevalencia mayor de tipos de VPH de alto riesgo en el ano, aunque no en el surco coronal. En la mayoría de las parejas estables, cada miembro estaba infectado por un tipo de VPH distinto.

PROYECCIONES SOBRE LAS VENTAJAS CLÍNICAS Y DE COSTE-EFECTIVIDAD DE UNA VACUNA DE VPH 16/18

Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX, Franco E. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:604-615

Los resultados demostraron que la introducción de una estrategia que combine una vacuna de VPH-16/18 a la edad de 12 años con una análisis citológico convencional cada tres años que se inicie a la edad de 25 años, es más óptima en comparación con la siguiente estrategia de introducir la misma vacuna pero realizando cribado citológico cada 5 años a partir de los 21 años de edad. Esta estrategia trienal reduciría el riesgo absoluto de cáncer cervicouterino en un 94% en comparación con la ausencia de intervención.



PAPILLOMAVIRUS REPORT Y HPV TODAY

Papillomavirus Report se congratula en anunciarles vínculos más estrechos con HPV Today. Desde este número, aparecerá regularmente un apartado en cada publicación con noticias sobre asuntos clave y novedades.

Papillomavirus Report se publica de forma bimensual por Maney Publishing en nombre de Leeds Medical Information. Se trata de una publicación internacional, en torno a todos los aspectos de la infección humana y animal por papilomavirus, que incluye revisiones, una extensa bibliografía, comentarios y artículos de novedades.

Editor: Lutz Gissmann
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
En Neuenheimer Feld 242, D-69120 Heidelberg, Alemania.
Email: l.gissmann@dkfz-heidelberg.de

Papillomavirus Report es la revista oficial de la International Papillomavirus Society (www.ipvs.org)

Para más información sobre la revista y sobre cómo suscribirse por favor visiten www.maney.co.uk/journal/papillomavirus



TRATAMIENTO DE LA VIN III CON IMIQUIMOD: EXPERIENCIA CLÍNICA

Michel Roy

CHUQ-Hôtel-Dieu de
Québec, Canadá.



Figura 1
VIN III multifocal antes del tratamiento.



Figura 2
Eliminación parcial después de 6 semanas de tratamiento con imiquimod.



Figura 3
Desaparición completa después de 12 semanas de tratamiento y 4 semanas de seguimiento.

La incidencia de la neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) está aumentando, especialmente entre la población joven. Entre los factores de riesgo se incluyen el tabaquismo, las deficiencias inmunológicas y la presencia de neoplasia intraepitelial en el cuello uterino y/o la vagina. Ahora sabemos que el papilomavirus humano oncogénico (VPH-16) constituye un factor etiológico importante en el desarrollo de VIN III. El manejo de los casos de VIN III debe ser conservador e individualizado y, dado que la tasa de progresión a la forma invasora es alta, se recomienda realizar tratamiento en todos los casos excepto durante el embarazo. En algunas pacientes embarazadas se han descrito casos de regresión espontánea. Las opciones terapéuticas con las que cuenta el clínico en la actualidad van desde los métodos de destrucción local a la extirpación. En pacientes jóvenes, en las que las lesiones suelen ser multifocales, se ha utilizado extensamente la vaporización con láser de CO₂. La tasa de éxito de esta modalidad terapéutica se encuentra entre el 70% y el 90%, con una alta tasa de recurrencia de entre el 30% y el 40%. No obstante, cuando la enfermedad está muy extendida, en la mayoría de los casos resulta necesario aplicar anestesia general. Además, después de la vaporización con láser, el tiempo de cicatrización puede ser largo y lo normal es utilizar una analgesia potente durante algunas semanas. Debido a los efectos secundarios de la vaporización con láser y dado que los ensayos clínicos revelaban buenos resultados con la utilización de imiquimod 5% (Aldara®) para el tratamiento de las verrugas genitales, comenzamos a emplear imiquimod en lugar de la vaporización con láser en un determinado grupo de pacientes.

Experiencia Clínica

Ofrecimos imiquimod 5% a una paciente de 26 años que presentaba lesiones pigmentadas multifocales de la vulva (Figura 1). Le recomendamos que aplicara pequeñas cantidades de imiquimod, y que utilizara un

espejo para dirigir la aplicación. La paciente debía utilizar la crema dos veces por semana, extendiéndola no sólo en las lesiones visibles sino en toda el área afectada. Después de 6 semanas de autotratamiento, los resultados de la respuesta parcial fueron muy buenos (Figura 2), y no se apreciaban efectos secundarios salvo una sensación de escozor local. La paciente continuó con el tratamiento durante 6 semanas más, aplicando la crema dos veces por semana. Cuando se examinó a la paciente cuatro semanas después de la última aplicación de la crema, presentaba una respuesta clínica completa (Figura 3). No se ha producido recaída en los dos años de seguimiento. Desde entonces, hemos comenzado a ofrecer imiquimod 5% como modalidad terapéutica a las pacientes que presentan VIN III. Los resultados preliminares que se presentaron en la 21^o Congreso Internacional de Papilomavirus en Méjico D.F. indican que podemos esperar una eliminación clínica completa de la lesiones en más del 60% de las pacientes y una respuesta parcial (de más del 75%) en otro 35% de las pacientes. Podemos esperar una respuesta clínica muy buena en más del 90% de las pacientes tratadas, con muy pocos efectos secundarios. Hasta ahora no se han registrado recidivas entre las 22 pacientes con desaparición clínica completa de las lesiones que utilizaron imiquimod 5% durante un periodo de 6 a 48 meses.

Conclusiones

Dada la elevada tasa de recurrencia, la presencia multifocal de la VIN y los efectos secundarios de los tratamientos clásicos, deben explorarse otras posibilidades, especialmente en pacientes premenopáusicas. La autoaplicación de imiquimod, un modificador de la respuesta inmunitaria, parece ser efectiva en el tratamiento de la VIN III. Si otros estudios clínicos confirman esta eficacia y especialmente una baja tasa de recurrencia después del tratamiento, su incorporación a las modalidades de tratamiento de esta afección resultará muy importante.



AGENDA INTERNACIONAL

Buenos Aires, Argentina

1 - 4 Octubre 2004

International Congress of the lower genital tract and colposcopy. XXXIII Annual Meeting

Organizadores: Sociedad Argentina de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia.
Tel: +30 2 108 047 709
E-mail: sociedad@colpoweb.org

Niza, Francia

21 - 23 Octubre 2004

2004 EUROGIN International Expert Meeting

Organizadores: European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN).
Tel: +33 1 44 40 01 20
+33 1 48 88 96
E-mail: admin@eurogin.com
Web: www.eurogin.com/nice2004/

Florenzia, Italia

17 - 21 Noviembre 2004

13th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology

Presidente: Torello Lotti.
Tel: +39 055 50 35 342 - 347
E-mail: president@eadv2004.org
Web: www.eadv2004.org

París, Francia

15 - 18 Diciembre 2004

VIth Congress of the International College On Gynaecological Imaging

Presidente: B. Blanc.
E-mail: acatois@ibbsante.fr
Web: www.33docpro.com/gynecologia

Atenas, Grecia

12 - 15 Octubre 2004

30th European Congress of Cytology

Presidente: Helen Koutselini.
Tel: + 30 2 108 047 709
E-mail: nkakalis@zeincro.com
Web: www.zeincro.com/Congress/

Indianápolis, USA

29 Octubre 2004

2nd Annual Symposium on Women's Health Issues

Organizadores: Indiana University School of Medicine Continuing Medical Education.
Tel: +1 317 274 8353
+1 888 615 8013
E-mail: cme@iupui.edu

Larnaca, Chipre

19 - 21 Noviembre 2004

2nd International Educational Meeting of the European Academy of Gynaecological Cancer

Presidente: Vasilios Tanos.
Tel: +35 722 713 760
Web: www.topkinisis.com/conference/gynaecological1.php

Aurangabad, India

6 - 9 Enero 2005

AICOG 2005

Presidente: Ashok G. Bagdia.
Tel: +91 240 23 48 731
E-mail: conference@aicog2005.com
Web: www.aicog2005.com

Lisboa, Portugal

14 - 16 Octubre 2004

3rd International Symposium -HPV and Cancer-

Organizadores: Alfredo Martins Barata, João Olias, Maria Clara Bicho, Rui Medeiros.
Tel: +351 21 412 95 00
E-mail: papiloma.3.virus@gsk.com
Web: www.sppv.org

Lisboa, Portugal

10 - 13 Noviembre 2004

XVIII National Congress of Obstetrics and Gynaecology

Presidente: Carlos Santos Jorge.
Tel: +351 21 926 99 00

Bangkok, Tailandia

25 - 28 Noviembre 2004

The Asian Pacific Congress Controversies in Obsterics, Gynecology and Infertility

Organizadores: The Royal Thai College of Obstetricians and Gynecologist.
Tel: +41 22 908 0488
E-mail: cogi@kenes.com
Web: www.kenes.com/asiancogi/

Vancouver, Canadá

30 Abril- 6 Mayo 2005

22nd International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop

Organizadores: Joel M. Palefsky, Anna-Barbara Moscicki.
Tel: +1 604 681 5226
E-mail: congress@venuewest.com
Web: www.hpv2005.org

Chicago, USA

13 - 17 Noviembre 2004

52nd Annual Scientific Meeting of the American Society of Cytopathology

Presidente: Edmund Cibas.
Tel: +1 302 429 8807
E-mail: asc@cytopathology.org
Web: www.cytopathology.org

Publicado con el patrocinio de:



Diagnostics



3M Pharmaceuticals



Si desea más información sobre HPV Today, números anteriores y suscripción electrónica gratuita visite:

Su opinión nos interesa. Participe en nuestro estudio de opinión visitando:

www.hpvtoday.com

Correspondencia con HPV Today: box@hpvtoday.com