

HPV Today

Newsletter
on Human
Papillomavirus
www.hpvtoday.com

LA EVALUACIÓN DE UNA VACUNA PROFILÁCTICA CONTRA EL VPH DEMUESTRA QUE OFRECE UNA GRAN PROTECCIÓN CONTRA LAS INFECCIONES PRODUCIDAS POR ESTE VIRUS

Con el descubrimiento de que el virus del papiloma humano (VPH) es una pieza central en el desarrollo del cáncer cervical, los científicos empezaron a trabajar en vacunas para prevenir las infecciones ocasionadas por este virus. Una estrategia para el desarrollo de vacunas contra el VPH consiste en el uso de ciertos virus o especies de levadura como fábricas en miniatura. Tales fábricas microscópicas han sido diseñadas para producir grandes cantidades de cubierta proteica a partir del virus del papiloma. Estas cubiertas vacías reciben el nombre de partículas similares a virus (VLP) y no pueden causar infección, pero son muy inmunógenas. Por otra parte, estudios realizados en vacas, conejos, perros y ahora en seres humanos, han demostrado que las vacunas basadas en VLP, previenen las infecciones por el virus del papiloma en los seres humanos y en los animales.

¿Cuál era la finalidad del ensayo de vacunas publicado en diciembre de 2002? (Koutsky y cols)¹

El objetivo del ensayo era determinar si una vacuna VLP contra el VPH-16 prevendría de manera eficaz la infección persistente por dicho virus, incluida la neoplasia intraepitelial cervical (CIN) relacionada con el VPH-16, que es la lesión precursora del cáncer cervicouterino.

¿Cómo se diseñó y dónde se llevó a cabo?

El estudio estaba diseñado como un ensayo comparativo, aleatorizado, en el que un 50% de las participantes recibiría tres inyecciones de vacuna VLP contra el VPH-16 (preparado por Merck Research Laboratories, Bluebell, PA, EE.UU.) y el otro 50%, tres dosis de una inyección de placebo. La vacuna y las inyecciones de placebo no se podían diferenciar a simple vista y ninguno de los investigadores, ni los participantes en el estudio, sabían quién había recibido una vacuna y quién un placebo.

Las participantes en el estudio eran 2.392 mujeres jóvenes (con edades comprendidas entre los 16 y los 23 años) seleccionadas en 16 centros clínicos de Estados Unidos. En la visita de admisión, se les realizó un examen que incluía la recogida de muestras cervicales para la prueba

(continúa en la página 3)



ENTREVISTA CON
LAURA KOUTSKY

MONOGRÁFICO

¿Es el VPH el principal iniciador del cáncer?

ASPECTOS SOCIALES DE LAS INFECCIONES POR VPH

Contribución masculina a la aparición del cáncer cervicouterino

CASO CLÍNICO

Lesiones múltiples por VPH, un dilema clínico

PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO CON MEDIOS TECNOLÓGICOS PARA LA DETECCIÓN DEL VPH. AVANCES DESDE TODOS LOS FRENTE

El primer ensayo de vacunación "prueba de principios" con una vacuna VPH-16 VLP demostró que protege a todas las mujeres vacunadas de la persistencia del ADN del VPH-16 durante un promedio de 17 meses. La Dra. Laura Koutsky (ver portada) explica que se están llevando a cabo ensayos adicionales en varias partes del mundo con una nueva vacuna VLP VPH-16, 18, 6 y 11. Algunos de estos ensayos comprenden observaciones a largo plazo, destinadas a evaluar la reducción de la lesión escamosa intraepitelial de grado alto (HGSIL) en las mujeres vacunadas y a confirmar la ausencia de efectos colaterales.

A principios del 2003 la Food and Drug Administration (FDA) emitió una evaluación experta que reconocía la prueba del VPH por captura híbrida 2 (CH2), como un instrumento válido para los cribados masivos primarios. Esta resolución se enfocó específicamente en las mujeres de más de 30 años de edad, en combinación con la citología (véase también la sección de noticias). Ha llevado más de una década pasar de la hipótesis de la asociación del VPH con el cáncer cervical, al reconocimiento de que el cribado masivo para detectar el VPH, ofrece beneficios concretos en comparación con la citología. El grueso de los resultados está hoy más allá de la duda razonable. Las sociedades médicas están considerando ahora esta resolución fundamental y adaptando sus protocolos clínicos a lo que bien puede evolucionar hacia una nueva norma para la realización del cribado.

La American Cancer Society (ACS), por ejemplo, a finales del 2002 expidió pautas que subrayan el valor predictivo negativo de un cribado que resulte en negatividad para el ADN del VPH y normalidad de la citología. Las mujeres comprendidas en este grupo tienen una probabilidad extremadamente baja de presentar una lesión de grado alto o de desarrollarla en los años subsiguientes. Se ha estimado que, en la mayoría de los casos, el valor predictivo negativo combinado, de 2 a 3 años, es superior al 97% y cercano al 100% si las pruebas se realizan bajo condiciones expertas. Para las mujeres de más de 30 años de edad, el informe especifica con claridad que las pruebas combinadas, no deben realizarse con una frecuencia inferior a 3 años, para evitar los exámenes masivos redundantes y la disminución de la relación coste/beneficio. Otros organismos de control, como la Preventive Services Task Force de los EE.UU., han sido más conservadores en sus conclusiones, a la espera de la finalización de los ensayos en curso.

La elección de los medios tecnológicos, su íntima relación con la duración de los intervalos entre cada examen y los costes asociados se están convirtiendo en un tema relevante. Se enfrenta a importantes intereses creados y exige renovados esfuerzos de adiestramiento profesional. Puede ser necesario reconsiderar el valor intrínseco y los contenidos de la visita regular de prevención oncológica al ginecólogo o médico general. Esta "visita anual actualizada" podría ampliar sus protocolos a las actuales prioridades del cáncer en las mujeres de los países más desarrollados (es decir, para el cáncer de pulmón, de mama y colorrectal) y, al mismo tiempo, apoyar la adopción gradual de los nuevos medios tecnológicos para la realización de los exámenes de cribado cervical. Éste es el momento para empezar a debatir estos temas.

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)

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), LI 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 Késcic (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 Sasienski (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.

LAURA KOUTSKY

Profesora de Epidemiología. Universidad de Washington, Seattle, USA.



(viene de pág.1) de Papanicolaou y múltiples muestras genitales para las pruebas de ADN de VPH-16. Las siguientes visitas con recogida de muestras para citología y pruebas de ADN de VPH-16 se programaron para 1 mes después de recibir la tercera vacunación (mes 7), la siguiente, 6 meses más tarde (mes 12) y después, cada 6 meses hasta llegar al mes 48. Las muestras séricas para los títulos de anticuerpo de VPH-16 se obtuvieron en la visita de inclusión en el estudio y en las de control. Durante el seguimiento, las mujeres con resultados de la prueba de Papanicolaou susceptibles de CIN fueron derivadas a una colposcopia y una biopsia. Las muestras de biopsia cervical fueron examinadas por un grupo independiente, compuesto por cuatro patólogos que no conocían otros datos clínicos o de laboratorio. El informe publicado del estudio (Koutsky y cols¹) se basa en un análisis provisional que se especificó antes de comenzar. Y aunque se prolongará hasta que todas las integrantes hayan completado los cuatro años de seguimiento, el análisis predeterminado primario se realizó en cuanto se tuvo conocimiento de la aparición de al menos 31 casos de infección persistente por VPH-16 (31 de agosto de 2001). Las 1.533 mujeres (768 vacunadas y 765 receptoras de placebo) que se evaluaron en el análisis primario predeterminado, comprendían a todas las que habían recibido todas las dosis de la vacuna en estudio o el placebo, y que eran seronegativas al VPH-16 y negativas al ADN de VPH en el momento de la inclusión en el estudio. Además, eran negativas al ADN de VPH-16 en el mes 7 y en cualquiera de las biopsias cervicales realizadas entre la inclusión en el estudio y el mes 7.

¿Cuáles son los resultados clave?

Pudimos comprobar que un régimen de tres dosis de vacuna de VLP contra el VPH-16 redujo la incidencia de infección persistente por VPH-16 y de CIN relacionada con el VPH-16. Los 41 casos de infección por VPH-16 persistente, incluidos nueve de CIN relacionados con VPH-16, aparecieron entre las mujeres que recibieron placebo. Se estimó que la vacuna tenía como mínimo una eficacia del 90% para prevenir la infección persistente por VPH-16 y CIN relacionada con VPH-16. Los datos de este estudio y de otros anteriores también demuestran que esta vacuna es muy inmunógena y que, por lo general, se tolera bien. Estos resultados aportan pruebas de la gran eficacia y seguridad profiláctica de la vacuna contra el VPH.

¿En qué etapa se encuentra la investigación de las vacunas contra el VPH? ¿Qué debe hacerse a continuación?

La próxima etapa de la investigación es realizar un ensayo en fase III, que consiste en un ensayo aleatorizado a gran escala, diseñado para demostrar que la vacuna no sólo previene las infecciones, sino que también es capaz de prevenir una enfermedad de tanta importancia clínica como la CIN de alto grado, la lesión más vinculada al cáncer cervicouterino. Los organismos reguladores, como la Food and Drug Administration (FDA), se basan en los resultados de los ensayos en fase III para tomar decisiones acerca de la concesión de licencias para las vacunas. Además, es

importante determinar si estas vacunas VLP contra el VPH previenen de manera eficaz la infección en los hombres jóvenes y cuánto tiempo se mantiene la protección en las personas vacunadas, tanto hombres como mujeres.

¿Qué tipo de vacuna se probará en la fase III?

Los laboratorios de Investigación de Merck están realizando en la actualidad ensayos en fase III de una vacuna contra el VPH que contiene VLP de cuatro tipos de VPH. Se denomina vacuna contra el VPH tetravalente o cuadrivalente porque tiene potencial para impedir la infección y la enfermedad producida por cuatro tipos de VPH. Contiene VLP de VPH-16 y -18, los dos tipos de VPH que están vinculados al 60-70% de los cánceres invasores del cuello uterino en todo el mundo y VLP de VPH-6 y -11, los dos tipos de VPH que se relacionan con el 90%, por lo menos, de las verrugas genitales. Si las vacunas tetravalentes son eficaces, hay razones para creer que se podría ampliar la composición de las vacunas del VPH para incluir VLP de otros tipos de VPH asociados con el cáncer como VPH-45, -31, -33, -35, -52 y -58.

¿Cuáles son las perspectivas de sus resultados en la prevención de cáncer cervicouterino?

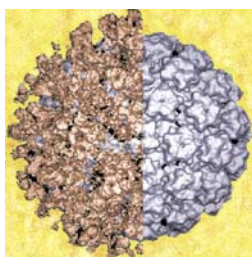
Nuestros resultados indican que existe la posibilidad de prevenir el cáncer cervicouterino y su mortalidad mediante la vacunación. Además, ya que los cánceres anal, vaginal, vulvar, peneano y una proporción pequeña de los de cabeza y cuello están vinculados con los mismos tipos de VPH, la vacunación debería reducir también la morbilidad y mortalidad causadas por estos cánceres. Una meta a corto plazo para los países con programas eficaces de cribado mediante citología vaginal será reducir el número de mujeres con citología anormal y CIN, el número de hombres y mujeres con verrugas genitales y el número de niños con papilomatosis respiratoria recurrente de aparición juvenil.

¿Cuándo cree que se podrá comercializar la vacuna?

La vacuna podría comercializarse dentro de 5 ó 7 años.

¿Cómo se podría combinar una vacuna de VPH contra el VPH-16 y -18 con las estrategias de cribado?

Incluso después de lograr una cobertura generalizada de la población con una vacuna profiláctica que prevenga las infecciones ocasionadas por los VPH-16 y -18, el cribado mediante la prueba de Papanicolaou seguirá realizándose durante muchas décadas. Miles de mujeres seguirán corriendo el riesgo de desarrollar cáncer cervicouterino, bien porque ya estaban infectadas por el VPH-16 ó -18 antes de que estuviera disponible la vacuna, o porque su infección se debe a un tipo de VPH asociado con el cáncer, no incluido en la vacuna. Aunque el cribado mediante citología vaginal se continuará haciendo, el porcentaje de mujeres que presentará resultados anormales en la prueba de Papanicolaou descenderá y también será menor el porcentaje que requerirá colposcopias, biopsias y tratamientos para lesiones intraepiteliales y cánceres. En condiciones ideales, se desarrollará una prueba de cribado más exacta que el frotis de Papanicolaou y las mujeres tendrán que someterse a menos exámenes a lo largo de su vida.]



El método de detección del cáncer cervicouterino mediante la citología vaginal tradicional, se ve limitado en la práctica tanto por su moderada sensibilidad, que obliga a una repetición frecuente de las pruebas y, lo que quizás sea más importante, por el bajo valor predictivo positivo (VPP) de CIN 2/3 y cáncer (CIN 2/3+). Mientras el tema de la sensibilidad está documentado, (Nanda y cols.¹, Fahey y cols.²) la limitación del VPP bajo, en particular en las mujeres mayores, ha recibido menos atención y merece mayor énfasis, porque sus consecuencias afectan tanto a la paciente como al sistema de cribado. Sawaya y cols.³ han publicado recientemente su experiencia con la citología cervical de entrada en el estudio HERS, que se centra en una evaluación del tratamiento hormonal sustitutivo. Describieron los frotis de 2.561 participantes que comprendían 110 positivos (1-2 años después de un frotis negativo), 231 intervenciones para evaluar los positivos y una CIN 1-2 diagnosticada. Si multiplicamos estas cifras por una población de millones de mujeres, de las que la mayoría se somete a una prueba anual de detección mediante citología, se aprecia rápidamente la magnitud del innecesario consumo de recursos sanitarios y de los gastos para el paciente. La prueba del VPH proporciona la primera herramienta eficaz para la evaluación del riesgo en las mujeres con frotis mínimamente anormales y en las mujeres de 30 años o más con frotis normales, lo que brinda la oportunidad de realizar una evaluación más intensiva y pruebas de detección más frecuentes, en esa pequeña minoría de mujeres que tienen un riesgo real de sufrir cáncer cervicouterino. Su uso eficaz en la práctica clínica requiere que las pruebas funcionen tan bien en el consultorio como lo hacen en el entorno de la investiga-

ción. También requiere un esfuerzo educativo masivo y continuo para que nosotros, como sociedad, podamos afrontar la idea de la existencia de una enfermedad de transmisión sexual comensal intratable. Además, tanto los sistemas de información y comunicación de los registros de las pruebas de cribado, como los pacientes, los laboratorios y los profesionales sanitarios deben ponerse al día para abordar el problema.

Nuestra experiencia con la institución que realiza las pruebas del VPH para la selección de las células escamosas atípicas de significado incierto (ASCUS) es, en cierto modo, alentadora. A mediados de la década de 1990, Manos y cols.⁴ demostraron la eficacia del prototipo del tipo 11 de la Captura Híbrida 2 para la selección de ASCUS en nuestra población. La aplicación generalizada de esta práctica clínica empezó en algunas instituciones en 1999 y se institucionalizó como plan de acción recomendado en enero de 2001. La evaluación inédita de la histología de las pacientes con frotis de células escamosas atípicas (ASC) y de células glandulares atípicas (AGC), test de VPH y biopsia en el año 2001, indica que el 97% de las CIN 2/3 y el 100% del adenocarcinoma *in situ* (AIS) y los cánceres invasores escamosos y glandulares, dieron positivo en el examen del VPH. Dado que en la práctica clínica no todas las mujeres se sometieron a una biopsia a pesar del resultado del VPH, no se puede calcular la sensibilidad ni la especificidad, pero el reconocimiento de que el rendimiento de las pruebas en manos de los clínicos, parece ser equivalente al que se obtiene en el entorno de la investigación, es sumamente reconfortante.

Nuestra primera experiencia con cribado de población general mediante citología y test del VPH en mujeres de 30 años o más, parece indicar que este nuevo enfoque puede ofrecer muchas más ventajas que la selección de VPH de los frotis de ASC, aunque existen obstáculos desalentadores para su adopción.

En la actualidad la mayoría de nuestras pacientes con varios frotis negativos consecutivos, decide volver a someterse a las pruebas de cribado anuales, a pesar de la recomendación de hacerlo cada 2 años, como se sugirió a los agentes implicados en diciembre de 1996. Además, Miller y cols.⁵ demostraron no hace mucho que en nuestra población, el riesgo de desarrollar cáncer se duplica si se espacian los intervalos de cribado de uno a dos o tres años. En nuestro caso, tres cuartas partes de las citologías vaginales y un 95% de los cánceres, se presentan en mujeres de 30 años de edad y mayores. Estas observaciones, más el deficiente VPP de la citología convencional para CIN 2/3+, nos impulsa a considerar el reto que supone implantar un sistema mediante el cual 1) a las pacientes con citología positiva se les realiza una colposcopia, 2) las pacientes con citología negativa y VPH positivo se someten a un examen que incluya ambas pruebas en un plazo de 12 meses y 3) las mujeres con citología y prueba del VPH negativas se someten de nuevo a las pruebas de cribado al cabo de 3 años.



La experiencia Kaiser demuestra la importancia de que todos los miembros del equipo que participa en las pruebas de cribado, conozca los cambios introducidos en los protocolos que ofrecen citología y test de VPH juntos. Como parte del esfuerzo de comunicación, el personal necesita comprender sus ventajas y ayudar a los participantes a que se adapten a una nueva forma de prevención del cáncer de cuello uterino. En la foto, el equipo de las pruebas de cribado en Point West.

Por cortesía del Dr. W. Kinney

DE LA PRUEBA DEL VPH EN LA PRÁCTICA CLÍNICA: KAISER PERMANENTE DE CALIFORNIA DEL NORTE

Walter Kinney M.D.: Oncólogo ginecológico. The Kaiser Permanente Medical Group Sacramento, California. USA.

Los componentes esenciales de esta tarea afectan a todos los grupos involucrados en el cribado del cáncer cervicouterino.

- **Las pacientes** deben tener acceso a materiales didácticos adecuados para que puedan comprender las ventajas asociadas con este adelanto médico. Hemos escrito un resumen que debería entregarse a la paciente cuando acude a la sala de exploración. El componente más importante de la información proporcionada es transmitir

El personal sanitario necesita información científica y materiales adecuados para informar a la paciente con la suficiente claridad, para tranquilizarla y evitar que llegue a equiparar una prueba del VPH positiva con un resultado positivo de gonorrea o sífilis.

a la paciente la seguridad de que puede acudir a su médico siempre que lo necesite, independientemente de si decide someterse a la citología más el test de VPH o no. Hemos observado que si esta información se presenta de forma adecuada, todas las pacientes suelen alegrarse de poder hacer uso de este adelanto de la asistencia sanitaria, que les proporciona la protección del cribado anual con menos visitas y biopsias.

- **El personal sanitario** (médicos y enfermeras de atención primaria) deben recibir formación suficiente para que estén totalmente seguros de que su participación no interfiere en modo alguno con otros cometidos de la atención al paciente. Es esencial que comprendan que pueden ver a sus pacientes tanto como lo consideren necesario y que la justificación médica y económica de la citología vaginal más el cribado del VPH, no les compromete de ninguna forma. El personal sanitario necesita información científica y materiales adecuados para informar a la paciente con la suficiente claridad, para tranquilizarla y evitar que llegue a equiparar una prueba del VPH positiva con un resultado positivo de gonorrea o sífilis.

- **El personal de apoyo** es tan importante como el sanitario para que este nuevo sistema funcione y requiera una formación, cuando menos, equivalente a la del personal sanitario para comprender y poder participar de forma eficaz en la atención a los pacientes. El personal de registro en los consultorios, los ayudantes médicos y los empleados de las centralitas telefónicas, se cuentan por miles y para ellos no existe ni un método estandarizado, ni la oportunidad de recibir formación médica continuada. No obstante, la introducción de estas pruebas no puede funcionar sin la comprensión y la aprobación de este grupo, que proporciona información al paciente, responde a sus preguntas y concierta las citas. Uno de los mayores

logros ha sido concienciarse de la necesidad de ofrecer oportunidades y materiales específicos de formación, a estos miembros fundamentales del sistema asistencial.

- **Los sistemas y los administradores de tecnología de la información (TI)** son piezas esenciales en la comunicación entre el personal sanitario, el laboratorio y los pacientes. Hemos identificado cuatro áreas en las que la revisión de la TI es fundamental: primero, hay varios sistemas manuales funcionando en diferentes lugares para seguir los resultados del Papanicolaou. Estos deberían ser sustituidos en el futuro por un sistema automatizado y centralizado que siga tanto el Papanicolaou como los resultados del VPH y asegure que se informará al personal de los resultados anómalos, y que los pacientes con estos resultados recibirán la evaluación apropiada. Segundo: en el pasado, la comunicación de los resultados negativos de las citologías a las pacientes, se realizaba por medio de una tarjeta postal enviada directamente desde el laboratorio. Hemos escrito cartas que informan de los diferentes resultados y con la respuesta apropiada a las pacientes que optan por participar en las pruebas combinadas. En tercer lugar, debe revisarse el Sistema Inmediato de Salud Preventiva informatizado, que imprime una lista con los objetivos de la atención preventiva para cada paciente en el momento del registro de cada visita, para poder comprender y responder de manera apropiada a la citología y resultados del VPH anteriores. Por último, hay que revisar y aplicar los guiones que usan los teleoperadores de las centralitas telefónicas para averiguar qué pacientes han sobrepasado la fecha del cribado y la forma de concertar las citas. Todas estas actividades requieren la aprobación de uno o más comités y un presupuesto individual.

La tarea que tenemos ante nosotros parece hercúlea: debemos ser capaces de transmitir adecuadamente a los responsables políticos, profesionales sanitarios y sociedad en general, el beneficio que supone mejorar las prácticas de cribado. Si lo conseguimos, disminuirán las visitas y los procedimientos innecesarios, el acceso al personal sanitario mejorará y, si somos capaces de aumentar el número de exámenes, la incidencia del cáncer disminuirá. Depende de nosotros. Las herramientas están en nuestras manos.

Referencias

1. Nanda, K y cols. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132(10): 810-819.
2. Fahey, MT y cols. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am Epidemiol J* 1995; 141(7): 680-689.
3. Sawaya, G.F y cols. The positive predictive value of cervical smears in previously screened postmenopausal women: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Ann Intern Med* 2000; 133(12): 942-950.
4. Manos, M.M y cols. Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* 1999; 281(17): 1605-1610.
5. Miller MG y cols. Screening interval and risk of invasive squamous cell cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2003; 101(1): 29-37.

EUROGIN 2003

International Charter: www.eurogin.com/2003

Del 13 al 16 de abril de 2003 se celebró en París la V conferencia internacional de EUROGIN, que se centró en las últimas investigaciones y desarrollos recientes en los campos de la prevención, control y tratamiento de la infección y neoplasias provocadas por el virus del papiloma humano en todo el mundo. Más de 1.200 delegados de 70 países se reunieron para compartir y aumentar sus conocimientos y su capacidad en la prevención de la enfermedad. Uno de los aspectos más destacados de la conferencia fue la sesión de conclusiones en la que un grupo de expertos presentó sus recomendaciones sobre el control del cáncer cervicouterino, las prioridades y las nuevas instrucciones en entornos con recursos tanto escasos como abundantes.



J. Monsonego
Presidente del programa científico

Además de sus exposiciones en la conferencia, cada equipo de expertos contribuyó con un documento para una Carta Internacional que proporcionará los fundamentos, las pruebas actuales, la práctica clínica y las recomendaciones para las áreas fundamentales de la epidemiología, pruebas del VPH, citopatología, tratamiento, colposcopia, técnicas de cribado en los países desarrollados y en vías de desarrollo y vacunas profilácticas y terapéuticas. Se citaron como conquistas prometedoras el progreso en las técnicas para las pruebas de citología, la función de los test del VPH en los protocolos de cribado del cáncer cervicouterino, las plataformas tecnológicas y las vacunas para la prevención primaria. Estos adelantos han abierto nuevas áreas de investigación, como la evaluación de los marcadores biológicos para la estratificación adicional en las mujeres con VPH-positivo con riesgo de progresión a CIN 3 y cáncer cervicouterino, la investigación de los factores asociados que pueden aumentar el riesgo de desarrollar cáncer cervicouterino o las lesiones precursoras y la función del portador masculino de ADN de VPH en la cadena epidemiológica del VPH y del cáncer cervicouterino. Las mejoras en la sensibilidad y especificidad, combinadas con la citología y los test de VPH, hicieron surgir el tema de si podían prolongarse los intervalos de cribado para compensar el mayor coste de esta estrategia. También se identificaron los principales retos que quedan por afrontar. Existe todavía una brecha enorme entre los entornos con muchos y pocos recursos en cuanto a disponibilidad de estrategias de prevención, programas de formación, técnicas de cribado y opciones de tratamiento. Un gran número de mujeres no dispone todavía de un acceso adecuado a la prevención, el cribado y el tratamiento con una buena relación entre el coste y la eficacia, por lo que hay que abordar este problema mediante esfuerzos cooperativos internacionales dirigidos a ganar de una vez la lucha contra el cáncer cervicouterino. Con la aprobación de la vacuna, probablemente en un futuro próximo, los temas relacionados con la aceptación, distribución, financiación y administración requerirán atención urgente.

El mensaje principal que se deriva de forma clara y elocuente es la necesidad de información, adiestramiento, comunicación y coordinación de los recursos para asegurar que su aplicación permite prevenir, controlar y tratar el cáncer cervicouterino en todo el mundo.

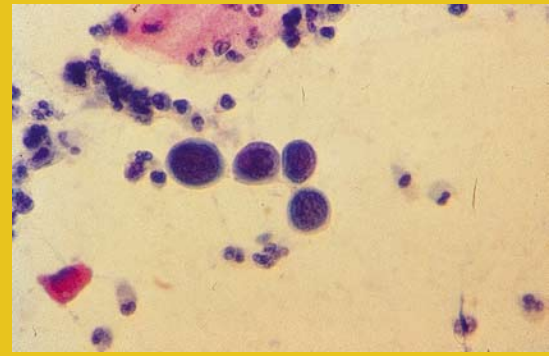


Figura 1:
Esta figura muestra 4 células con las características del carcinoma escamoso *in situ* (células tipo 3 de Graham). En las células con núcleos neoplásicos característicos se observa una relación núcleo / citoplasmática muy alterada.

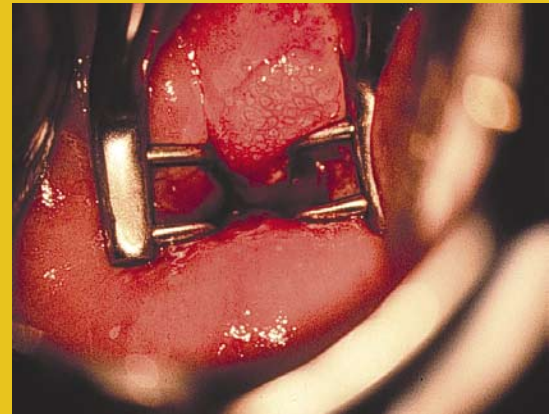


Figura 2:
La colposcopia de la lesión muestra un mosaico claramente visible entre las 12 y las 2 y, con el empleo del espéculo endocervical de Kogan, se observa su avance hacia el interior del canal. El diagnóstico histológico de esta muestra fue CIN 3 / carcinoma *in situ*.



Figura 3:
Tras la aplicación de la solución de Schiller, la colposcopia de la vagina muestra 2 áreas más grandes y 1 más pequeña en la pared lateral de la vagina, cerca del fórnix, que en el estudio histológico se informaron como neoplasia intraepitelial vaginal de grado 2.

Bibliografía. 1. HSU EM y cols. Quantification of HPV-16 E6-E7 Transcription in Cervical Intraepithelial Neoplasia by Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction. *Int J Cancer* 1993; 55:397-401. 2. Guijon FB y cols. Vaginal Microbial Flora as a Cofactor in the Pathogenesis of Uterine Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Int J Gynecol Obstet* 1992; 37:185-191. 3. Sillman FH y cols. Vaginal Intraepithelial Neoplasia: Factors for Persistence, Recurrence and Invasion and Its Management. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:93-99.

LESIONES MÚLTIPLES POR VPH, UN DILEMA CLÍNICO

Fernando B. Guijon, M.D.

Profesor Universitario de Obstetricia y Ginecología. Director del Gynecology, Health Sciences Centre. Universidad de Manitoba, Canadá.

Una paciente de 53 años de edad, grávida 5, para 4, aborto espontáneo 1, con 2 hijos vivos, nos fue remitida en marzo de 1994, con una citología vaginal cuyo diagnóstico indicaba la presencia de células correspondientes a un carcinoma escamoso.

En su primera visita a nuestra Consulta de Colposcopia, se le sometió al estudio microbiológico cervical y vaginal. Se le repitió la citología vaginal, en la que se observaron células que sugerían la presencia de un carcinoma escamoso *in situ* / lesión escamosa intraepitelial de alto grado (figura 1). Se le realizó un examen colposcópico y, tras la aplicación de ácido acético, se visualizó un mosaico que presentaba cierta extensión hacia el canal endocervical (figura 2). Tanto la biopsia como el legrado endocervical realizados en esta visita, detectaron una lesión intraepitelial de alto grado (CIN 3/carcinoma *in situ*). La microbiología del cuello uterino no detectó *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, Virus Herpes ni Citomegalovirus. El examen de la flora vaginal reveló la presencia de *Gardnerella vaginalis*, 3+ y especies de *Bacteroides*, 3+. También detectó la presencia de *peptostreptococos* y *difteroides*. Se analizó el ADN de virus del papiloma humano con la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), con resultado positivo para el VPH del tipo 16. Se trató la vaginosis bacteriana con Metronidazol. Se programó

a la paciente para una conización, que se le realizó el mes siguiente. En la pieza de conización se confirmó la presencia de la neoplasia intraepitelial cervical de grado 3 (CIN 3), con extensión glandular y dudosa afectación de los márgenes.

Un año después de esta conización, la citología vaginal resultó nuevamente anormal, observándose una lesión intraepitelial de alto grado. Un legrado endocervical realizado en esta misma visita, no detectó células displásicas. El examen con gota pendiente reveló la presencia de tricomoniasis y tanto la paciente como su pareja fueron tratados con Metronidazol.

2 años después de la conización, la citología vaginal detectó nuevamente displasia de alto grado. Existía un área pequeña en el cuello uterino cuya biopsia se informó como CIN 2. La paciente se mostraba muy renuente a recibir el tratamiento definitivo que significaba la histerectomía. La citología vaginal realizada en abril de 1996 nuevamente reveló células correspondientes a un carcinoma *in situ*. La paciente finalmente accedió a la histerectomía que se le realizó en mayo de 1996. El estudio patológico reveló células escamosas, carcinoma *in situ* y afectación glandular en el canal endocervical. No había signos de enfermedad en los márgenes de la pieza. Un año más tarde, en el seguimiento posterior a la histerectomía, la paciente presentó, de nuevo, tricomoniasis, que se trató. Ahora seguía un tratamiento de sustitución

de estrógenos.

Pasado más de 1 año de la histerectomía se le detectó una lesión pequeña en el fórnix vaginal; el diagnóstico histológico fue neoplasia intraepitelial vaginal de grado 1 (VAIN 1). Se le indicó un tratamiento con una pomada de 5-fluorouracilo al 5% que la mantuvo libre de enfermedad los 2 años siguientes.

En agosto de 1999 la citología vaginal nuevamente sugirió una lesión intraepitelial de alto grado y el examen colposcópico de la vagina, reveló varias áreas de anomalía que se diagnosticaron como VAIN 2 (figura 3). Se trató esta lesión con vaporización con láser en enero del 2000.

10 meses después (octubre del 2000), una citología del fondo vaginal nuevamente reveló una displasia de alto grado. Las lesiones aparecían ahora en las paredes vaginales pero en áreas diferentes de las tratadas anteriormente. Estas lesiones eran múltiples y se prescribió a la paciente otra serie de aplicaciones de la pomada de 5-fluorouracilo al 5%.

En julio del 2002 no se observó ninguna lesión en la vagina pero la citología vaginal reveló la presencia de células escamosas atípicas, no pudiendo descartarse una displasia de alto grado.

En enero del 2003 se repitió el examen, que reveló VAIN 1 en la biopsia de algunas áreas blancas. Esta vez, la citología vaginal fue negativa.

CONSIDERACIONES

Este caso muestra algunos dilemas clínicos interesantes. El primero es que esta paciente tenía, sin duda alguna, carcinoma *in situ* del cuello uterino, principalmente presente en el exocérnix, que también recurrió en el canal endocervical. La histerectomía realizada confirmó ese diagnóstico pero, desde luego, no puso fin a sus problemas. En la primera visita se detectó la presencia de VPH -16 confirmándose en una visita posterior a la histerectomía, cuando se diagnosticó histológicamente VAIN 2 en la bóveda vaginal. La colposcopia minuciosa de la vagina reveló que las lesiones habían vuelto a aparecer en diferentes sitios, por lo que éste sería un buen ejemplo de enfermedad multifocal en el aparato genital inferior, debida a la presencia de un tipo oncogénico del VPH (en este caso el tipo 16). También puede resultar de interés el hecho de que esta paciente tuviera inicialmente vaginosis bacteriana y que presentara tricomoniasis al menos en dos ocasiones.

Hemos demostrado que existe una gran diferencia entre la flora vaginal de las pacientes con neoplasia intraepitelial cervical y la flora de las pacientes control; y que esta flora vaginal alterada, en particular la anaerobia, puede ser un factor coadyuvante con el VPH en el desarrollo de la neoplasia cervical o vaginal.

¿ES EL VPH EL PRINCIPAL INICIADOR DEL CÁNCER?

Patti Gravitt, PhD

Profesor Asistente de Epidemiología.
Escuela de Salud Pública Johns Hopkins Bloomberg. Baltimore, USA.



La tasa acumulada de infecciones producidas por el VPH en una población sexualmente activa, al menos por uno de los más de 50 tipos de VPH anogenital, se puede aproximar al 100%. Si contrastamos la alta tasa de exposición a los VPH con la incidencia relativamente baja de cáncer invasor del cuello uterino (<1%), está claro que aunque el VPH sea una causa sin la cual no aparece el cáncer cervicouterino, no basta por sí sólo para producirlo. Pero, ¿qué hace que unas cuantas infecciones ocasionadas por el VPH persistan y progresen hacia la invasión y neoplasia de alto grado?

Para responder a esta pregunta, hay que tener en cuenta lo que se sabe acerca de la patogenia celular de una infección por VPH. Los VPH son virus pequeños, que codifican tan sólo 8 ó 9 genes y, como consecuencia, dependen por completo de las proteínas de las células huésped, para completar un ciclo de vida productivo. La mayoría de estos genes son proteínas no estructurales (tempranas) incluidas en la regulación de la replicación vírica, expresión de los genes e interacciones entre célula y huésped, pero se considera a las dos proteínas tempranas, E6 y E7, los oncogenes víricos *bona fide*, que ejercen efectos pleiotrópicos sobre las células en las que se expresan. La gama completa de interacciones de E6 y E7 con las proteínas de las células huésped es demasiado amplia y variada para una breve revisión. Sin embargo, en el contexto de la carcinogénesis, hay dos interacciones clásicas notables. La primera de estas interacciones es la unión directa y el secuestro físico de la proteína del retinoblastoma (pRB) por medio de la E7. Se ha comprobado que muchos cánceres tienen la pRB funcionalmente inactiva, como resultado de una mutación y que es una proteína de supresión tumoral bien caracterizada, que desempeña una función crucial al regular la progresión del ciclo celular de la fase G1 a la S. En su estado hipofosforilado, la pRB se une de manera específica al factor de transcripción E2F. Enviadas las señales exógenas para que la célula se divida, la pRB se fosforila y se libera E2F hacia el núcleo, donde regula al alza la transcripción de las ciclinas que permiten la transición de la fase G1 a la S. La unión de la pRB causada por el E7 de VPH da lugar a la liberación de E2F y, como consecuencia, a una progresión no regulada a través del ciclo celular.

La mayoría de los tipos de cáncer se han asociado con una mutación o alguna forma de inactivación de otra importante proteína supresora tumoral, la p53. La p53 se activa en respuesta al estrés celular y al daño en el ADN y sirve para que la progresión del ciclo de la célula se detenga en el puesto de control G2/M. Esta suspensión del ciclo celular proporciona tiempo para la reparación de ADN en caso de que se haya producido un daño mínimo en el genoma o señala un factor proapoptótico si el daño genómico es extenso. Cualquiera de los tipos de alto riesgo de la oncoproteína E6 del VPH, inactiva la p53 al formar un enlace estable con ésta, y, junto con la E6-AP (proteína asociada a E6), actúa específicamente sobre la p53 para producir la degradación dependiente de la ubiquitina. También se ha demostrado que la E6 activa la telomerasa, que debe expresarse para permitir que las células pasen el punto de crisis después del cual dejarían de dividirse y se harían senescentes. La expresión conjunta de E6 y E7, de genotipos del alto riesgo, es suficiente para inducir la inmortalización de queratinocitos humanos en el cultivo celular y puede cooperar con los oncogenes celulares para inducir una transformación maligna. En un modelo secuencial de carcinogénesis, E6 y E7 son carcinógenos eficaces cuya expresión da lugar a dos etapas en la progresión al carcinoma al inactivar a RB y p53. A pesar de que las pruebas *in vitro* evidencian el efecto carcinógeno de E6/E7 (que aparece en todas las infecciones por VPH), pocas infecciones se convertirán en tumores.

Esta paradoja evidente se podría explicar mediante un cambio en la regulación de la expresión genética del VPH, vinculada de forma inseparable al programa de diferenciación del queratinocito. En una infección productiva causada por el VPH, E6 y E7 se expresan a niveles muy bajos en las células en división del epitelio basal. La expresión de oncogenes se regula al alza en las células suprabasales de diferenciación, donde se permite a estas células que no se están dividiendo, activar la maquinaria de replicación del huésped, facilitando la replicación de un gran número de copias del ADN vírico. Con la diferenciación adicional, las células que ocupan los estratos superiores del epitelio, de nuevo regulan la expresión de E6/E7 a la baja. Por el contrario, se ha observado que las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado y los cánceres, expresan niveles altos de E6 y E7 en las células en división ac-

Referencias

1. Hahn WC et al. Rules for making human tumor cells. *N Engl J Med* 2002;347(20):1593-1603.

Lecturas adicionales

• Stanley MA. Human papillomavirus and cervical carcinogenesis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15(5):663-676. • Bernard H-U. Gene expression of genital human papillomaviruses and considerations on potential antiviral approaches. *Antiviral Ther* 2002;7:1-19. • Bosch FX et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-265.

tiva. Por lo general, parece que la expresión de E6/E7 está regulada con firmeza por la proteína E2 vírica, así como por varias proteínas reguladoras del huésped. La región reguladora del genoma del VPH, contiene elementos silenciadores que unen proteínas celulares específicas de diferenciación (por ejemplo, AP1 y progesterona) que pueden reprimir la expresión de genes en las capas basales del epitelio. Para prevenir la progresión a la neoplasia, es fundamental que los niveles de expresión de E6/E7 permanezcan bajos en las células mitóticamente activas. Por lo tanto, los cambios en la expresión (y, en especial, en la expresión específica de diferenciación) de estas proteínas reguladoras del huésped en las células basales en división, podrían inducir la transcripción de E6/E7 en un ambiente celular que favorecería la transformación maligna. Para llevar a cabo el ciclo vital vírico completo, es necesario el mantenimiento del genoma en la forma episomal. Sin embargo, se ha constatado que el genoma del VPH se integra en el ADN del huésped en la mayoría de los cánceres invasores y que, a menudo, la expresión de E2 desaparece como resultado de esta integración. La pérdida de la represión transcripcional del VPH dependiente de E2 en estas células, da lugar a una activación constitutiva de la expresión de E6/E7, que podría conducir a la expresión inadecuada

de oncoproteínas víricas en las células mitóticamente activas, proporcionando a dichas células una ventaja de supervivencia selectiva y un papel causal en la carcinogénesis cervical. Hahn y Weinberg¹ propusieron que la mayoría de los tumores humanos (si no todos) están regidos por un conjunto diferenciado de principios genéticos y bioquímicos. Según su modelo, la alteración de un número limitado de vías celulares, sería suficiente para inducir un fenotipo tumoral en una variedad de células humanas. Estos investigadores proponen las cinco "capacidades adquiridas" esbozadas en la figura. Puede reconocerse fácilmente la función del VPH como carcinógeno, ya que la expresión de E6 y E7 puede conferir al menos tres de las capacidades adquiridas a la célula infectada, tal como se muestra en la figura. Por lo tanto, se podría explicar el riesgo elevado de desarrollar un cáncer cervicouterino como resultado de infecciones persistentes: (a) cuanto mayores sean las células que contienen genomas de VPH, mayor es la probabilidad de expresión de E6/E7 no regulada, (b) la persistencia es un resultado de la pérdida de expresión de los genes víricos dependientes de la diferenciación, y/o (c) la infección persistente aumenta la probabilidad de obtener el resto de las capacidades adquiridas de una célula transformada.

Quedan dos preguntas finales:

(1) ¿qué causa que un porcentaje exiguo de infecciones por el VPH pierdan la dependencia de diferenciación y presenten estas tres características adquiridas como resultado de la expresión de oncogenes víricos? y

(2) ¿cómo se presentan en estas células las restantes propiedades que definen una transformación maligna?

Parece lógico que las investigaciones futuras intenten responder a estas preguntas, reconciliando las percepciones moleculares en la patogenia celular del VPH y los factores asociados con el cáncer cervicouterino inducido por el VPH identificados epidemiológicamente. Por ejemplo, los estudios de casos y controles muestran de forma sistemática, una asociación del uso prolongado de métodos anticonceptivos orales, la multiparidad y el tabaquismo con el cáncer cervicouterino. Estas exposiciones sugieren que las hormonas reproductoras y los cambios redox en el microambiente cervical, desempeñan un papel en la patogenia molecular del cáncer cervicouterino. Se ha observado que la progesterona y los factores de transcripción sensibles al estado redox (por ejemplo, AP-1), influyen en la expresión de los genes del VPH. De manera alternativa, la exposición a los metabolitos del estrógeno y las especies reactivas de nitrógeno/oxígeno, también pueden inducir genotoxicidad directa. Será de gran interés en los próximos años, determinar cuáles son los mecanismos biológicos precisos por los que estas exposiciones aumentan el riesgo de que se desarrolle un cáncer cervicouterino. Una vacuna profiláctica eficaz contra el VPH es lo más prometedor para que se produzca el siguiente gran salto en la prevención del cáncer cervicouterino. Sin embargo, las vacunas planificadas en la actualidad no actúan específicamente sobre el espectro total de genotipos carcinógenos y no abordan el riesgo de que se desarrolle un cáncer en las mujeres ya infectadas. Por consiguiente, el progreso en nuestra comprensión de la carcinogénesis asociada al VPH, debe seguir siendo una prioridad absoluta.

CAPACIDADES ADQUIRIDAS PROPUESTAS



Carcinogénesis cervicouterina según el modelo de capacidades adquiridas de Hahn y Weinberg.²

CONTRIBUCIÓN MASCULINA A LA APARICIÓN DEL CÁNCER CERVICOUTERINO

Los hombres como portadores y vectores de VPH oncógeno

El virus del papiloma humano (VPH) es de transmisión sexual y, como en cualquier otra infección de este tipo, los hombres están implicados en la cadena epidemiológica. Al actuar como portadores y como vectores de VPH oncógenos, los varones contribuyen de forma importante al riesgo que tienen sus compañeras de desarrollar cáncer cervicouterino. Y aunque con menos frecuencia que las mujeres, los hombres también pueden sufrir infecciones por el VPH, ya que una parte sustancial de los cánceres penéanos y anales está muy relacionada con las infecciones producidas por los mismos genotipos oncógenos que causan el cáncer cervicouterino.

Hipótesis sobre los modelos de comportamiento sexual y el riesgo de padecer cáncer cervicouterino

El grado de implicación de los hombres en el riesgo de desarrollar cánceres relacionados con el VPH en una población en particular depende sobre todo de 2 factores: (1) el modelo general de comportamiento sexual de esa sociedad en su conjunto y (2) la prevalencia del VPH.

el riesgo de desarrollar cáncer cervicouterino en las mujeres dependerá menos de su propio comportamiento sexual que del de su esposo u otros compañeros

Este concepto no es nuevo y los primeros en formularlo de manera formal fueron Skegg y cols.¹ allá por 1982. Estos investigadores formularon la hipótesis de que en algunas poblaciones, "el riesgo de desarrollar cáncer cervicouterino en las mujeres dependerá menos de su propio comportamiento sexual que del de su esposo u otros compañeros."

Propusieron la idea de que las tasas de incidencia del cáncer cervicouterino en una población no sometida a pruebas de detección sistemática, variarán en función de los 3 modelos diferentes de comportamiento sexual que se muestran a continuación:

	Mujeres	Hombres	Lugar	Incidencia prevista de cáncer cervicouterino
Modelo A	En su mayor parte monógamas	En su mayor parte monógamos	Determinadas comunidades religiosas	Baja
Modelo B	En su mayor parte monógamas	Muchas compañeras sexuales. Contacto frecuente con prostitutas	Algunas sociedades "machistas"	Alta
Modelo C	Varios compañeros sexuales	Varias compañeras sexuales	Sociedades permisivas	Mediana

Según este modelo las mayores tasas de incidencia de cáncer cervicouterino se observarían en las comunidades del "Modelo B", en las que muchos hombres mantienen relaciones sexuales con un número pequeño de mujeres

muy promiscuas, con frecuencia prostitutas, que son un reservorio de la infección provocada por el VPH.

Pruebas derivadas de los estudios del IARC sobre el papel masculino

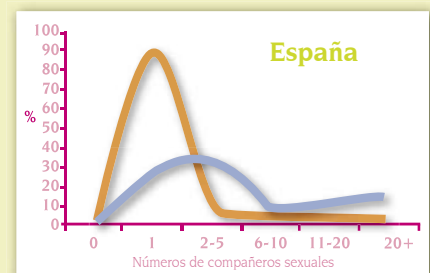
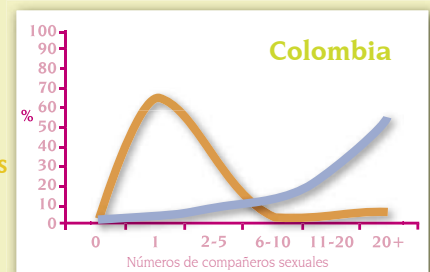
Entre 1985 y 1993 el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC) realizó una serie de estudios de casos y controles en países con tasas de incidencia de cáncer cervicouterino bajas, intermedias y altas para evaluar la implicación del VPH y otras enfermedades de transmisión sexual en la etiología de este cáncer. También se citó y entrevistó a los esposos y a los compañeros sexuales estables de las mujeres reclutadas para estos estudios y se les tomaron células penéneas exfoliadas para analizar el ADN del VPH con las últimas técnicas de PCR. Estas pruebas se llevaron a cabo con 1.925 hombres en 7 estudios de casos y controles en Colombia, Brasil, Tailandia, Filipinas y España. Este diseño permitió comprobar las hipótesis de Skegg, 20 años después de su formulación, con datos reales e individuales sobre la infección por VPH y las prácticas sexuales de hombres y mujeres adultos en poblaciones con diferentes tasas de incidencia de cáncer cervicouterino.

Número de compañeros sexuales

Las cifras que aparecen en el gráfico inferior muestran la distribución del número de compañeros sexuales en la vida de los hombres y de las mujeres de 2 de los países seleccionados, Colombia y España. El primero tiene una tasa de incidencia ajustada por edad, cinco veces superior (34,4 por 100.000 mujeres) que el segundo (7,1 por 100.000 mujeres).

Distribución del número de parejas sexuales a lo largo de la vida en hombres y mujeres adultos en Colombia y España

— Mujer
— Hombre



La curva de Colombia se asemeja mucho a la hipótesis que formuló Skegg para el "modelo B" de sociedad: mujeres en su mayor parte monógamas (alrededor del 70%) y hombres muy promiscuos (el 55% de los hombres tuvieron 20 compañeras sexuales o más). Por el contrario, la distribución correspondiente a España, aunque no es idéntica, es compatible con el modelo de sociedad A de Skegg, con una gran parte de mujeres monógamas (alrededor del 90%) y una fracción pequeña de hombres muy promiscuos (el 15% de los hombres mantuvieron relaciones con 20 mujeres o más). Sin lugar a dudas, la disparidad hombre-mujer en cuanto al número de compañeros sexuales es más marcada en Colombia, de alto riesgo, que en España, de riesgo bajo, confirmándose así las tasas de incidencia de cáncer cervicouterino previstas en el modelo de Skegg.

Edad en el momento de la primera relación sexual

Distribución de la edad a la que tiene lugar la primera relación sexual en hombres y mujeres adultos en España y Colombia

El comienzo de las relaciones sexuales a edades tempranas en las mujeres es un indicador que se asocia de forma sistemática con un mayor riesgo de contraer cáncer cervicouterino. Según se deriva del gráfico anterior, el modelo de distribución en función de la edad en la primera relación sexual mostrado por ambos sexos difiere enormemente entre Colombia, de alto riesgo, y España, de bajo: el 68% de los hombres en Colombia y el 24% de los hombres en España, mantuvieron su primera relación sexual a la edad 16 años o menos frente al 26 y el 6% de las mujeres, respectivamente.



Contactos con prostitutas

La prevalencia de los contactos reconocidos con prostitutas (79% en Colombia frente a 52% en España) también está correlacionada con el cáncer cervicouterino, del mismo modo que la cantidad de compañeras sexuales que eran prostitutas: un 28% de los hombres colombianos frente al 10% de los españoles tuvieron más de 50 amantes prostitutas.

VPH peneano

Al analizar las infecciones provocadas por el VPH en los hombres y en las mujeres, los resultados de estos estudios demostraron que existe una fuerte relación entre el VPH peneano y cervical y las tasas de incidencia de cáncer cervicouterino. En Colombia los hombres tenían una prevalencia mayor del VPH que las mujeres (19% frente al 15%, respectivamente). En España, las prevalencias del VPH para ambos fueron entre 5 y 6 veces inferiores a las colombianas, aunque los hombres tuvieron una incidencia del VPH algo inferior que las mujeres (3% frente a 5%, respectivamente).

Circuncisión masculina

La circuncisión masculina es también un factor que puede modular el riesgo de contraer cáncer cervicouterino. Los análisis compartidos de los datos del IARC demostraron que los hombres circuncisos no sólo tenían muchas menos probabilidades de contraer una infección peneana producida por el VPH que los no circuncidados, sino también, que sus compañeras tenían un riesgo menor de padecer infecciones por el VPH y de desarrollar cáncer cervicouterino. Estas asociaciones fueron especialmente elevadas en los hombres que habían incurrido en prácticas sexuales de alto riesgo.

Conclusiones

Los resultados de los estudios del IARC subrayan la importancia de los antecedentes sexuales de cada compañero en el riesgo que tienen las mujeres de contraer cáncer cervicouterino, apoyando el papel de los hombres como vectores de los VPH oncógenos. En las poblaciones en las que el número de parejas de los hombres es muy diferente al de las mujeres y la prostitución es habitual, el riesgo de las mujeres de contraer cáncer cervicouterino depende más del comportamiento sexual de su pareja que del suyo propio.

Referencias

1. Skegg DC y cols. Importance of the male factor in cancer of the cervix. *Lancet* 1982;2:581-583

Lecturas adicionales

• Kjaer SK y cols. Case-control study of risk factors for cervical neoplasia in Denmark. I. Role of the male factor in women with one lifetime sexual partner. *Int J Cancer* 1991;48:39-44. • Muñoz N y cols. Difficulty in elucidating the male role in Colombia, a high risk area for cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1068-1075. • Bosch FX y cols. Male sexual behavior and HPV DNA, key risk factors for cervical cancer in Spain. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1060-1067. • Castellsagué X y cols. Prevalence of penile human papillomavirus DNA in husbands of women with and without cervical neoplasia: A study in Spain and Colombia. *J Infect Dis* 1997;176:353-361. • Castellsagué X y cols. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med* 2002;346:1105-1112

LA FDA APRUEBA AMPLIAR EL USO DEL TEST DE VPH

La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado hoy ampliar el uso de una prueba de laboratorio para detectar la presencia del virus del papiloma humano (VPH), una de las infecciones de transmisión sexual más frecuentes en las mujeres.

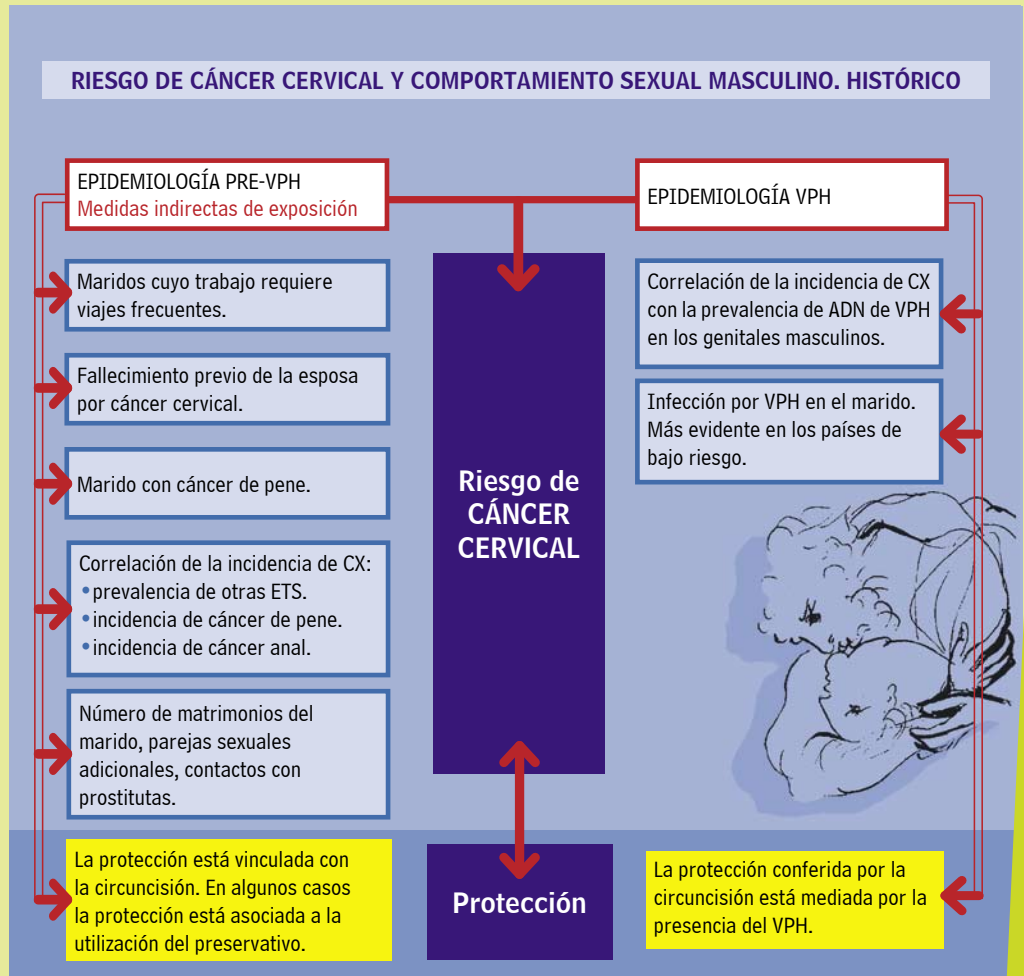
La FDA aprobó el test de ADN del VPH en marzo de 2000 para examinar a las mujeres que presentaban resultados anormales en la prueba de Papanicolaou y determinar si necesitaban ser remitidas para un examen adicional. Esta nueva indicación permite usar la prueba en la detección sistemática de infecciones producidas por el VPH, junto con la de Papanicolaou, en mujeres de más de 30 años. Debe completarse la prueba de Papanicolaou, con unos antecedentes clínicos completos y la evaluación de otros factores de riesgo para ayudar a los médicos a determinar qué clase de seguimiento es necesario. El test de ADN del VPH, al igual que la de Papanicolaou, se realiza tomando células del cuello uterino y enviándolas a un laboratorio para su análisis. El test detecta tipos de alto riesgo de VPH en el ADN de las células, incluso antes de que se produzcan cambios visibles concluyentes en las células cervicales.

Las mujeres que tienen resultados de la prueba de Papanicolaou normales y sin infección producida por el VPH tienen un riesgo muy bajo (0,2%) de padecer cáncer cervicouterino. Las que tienen una prueba Papanicolaou anormal y un test de VPH positiva tienen un peligro mayor (6-7% o más) de desarrollar cáncer cervicouterino si no se someten a tratamiento.

El test de ADN del VPH no está concebido como un sustituto de la detección sistemática regular mediante Papanicolaou, ni como prueba para el cribado en mujeres menores de 30 años de edad con pruebas de Papanicolaou normales. Aunque la tasa de infección por el VPH en este grupo es alta, la mayoría de las infecciones tienen una duración corta y no se asocian con el cáncer cervicouterino.

VPH EN 100 IMAGENES

La evidencia que indica que el papel del comportamiento sexual masculino es un determinante para el riesgo de padecer cáncer cervical, es históricamente coherente. Los estudios iniciales mostraron correlaciones entre la incidencia de cáncer cervical y los indicadores de comportamiento sexual masculino, la prevalencia de enfermedades de transmisión sexual y la práctica de la circuncisión en la población masculina. Tras el diagnóstico de cáncer cervical, las mujeres y sus parejas presentan mayor riesgo de sufrir segundos cánceres del tracto genital. Estudios más recientes, los cuales incluyen el test de ADN de VPH, han confirmado que las observaciones epidemiológicas previas están de hecho explicadas por la presencia de ADN de VPH en el pene o en la uretra distal.



VPH EN INTERNET

WWW

www.escmid.org/sites/index.asp

Web oficial de la European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Contiene información para profesionales, listado de reuniones, información sobre becas y premios, ofertas de trabajo, publicaciones, datos sobre grupos de estudio, cursos y seminarios, sociedades afiliadas y links de interés.

www.nccc-online.org

Sitio web oficial de la National Cervical Cancer Coalition. Contiene información para pacientes (con historias reales de mujeres que han padecido la enfermedad) y para profesionales. Incluye un área con información relevante sobre el VPH, incluyendo algunos de los últimos ensayos clínicos realizados sobre cáncer cervical y vacunas.

www.scspcs.org

Sitio web oficial de la Singapore Society of Colposcopy and Cervical Pathology, con información para médicos, calendario de eventos, noticias, actualizaciones y links de interés.

www.igcs.org

Web oficial de la Gynecologic Cancer Society. Contiene información sobre congresos, calendario de eventos, acceso a distintas publicaciones y un área restringida para miembros de la sociedad.

www.dermnetnz.org/index.html

Web oficial de la New Zealand Dermatologist Society. Incluye información para pacientes, médicos de atención primaria y dermatólogos. Ofrece acceso a diversas publicaciones, calendario de eventos y directorio de dermatólogos.

www.ebcog.org

Página web oficial del European Board and College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG), con información para profesionales, listado de reuniones y links de interés.

www.cytology.org

Web oficial de la American Society of Cytopathology (ASC). Incluye información para pacientes y profesionales, pautas de la ASC, eventos, noticias, actualizaciones y links de interés. En esta página web se encuentra disponible la primera versión de la Nongynecological Cytology Practice Guideline. Esta versión contiene información aplicable a todo tipo de muestras no ginecológicas.

LOS RESPONSABLES DE LOS PLANES DE SALUD, LOS PADRES Y LOS ADOLESCENTES DEBEN PREPARARSE PARA LUCHAR CONTRA EL CÁNCER DEL CUELLO UTERINO



Marc Steben

Unidad de Salud Pública para Enfermedades Infecciosas. Instituto Nacional de Salud Pública de Québec, Clínica de Patología Vulvar. Departamento de Ginecología Oncológica de la Universidad de Montreal, Canadá.

¿Cuál es la gravedad de la infección por el virus del papiloma humano?

Es una de las causas principales de cáncer en todo el mundo. Algunos tipos de VPH producen verrugas genitales, otros provocan lesiones neoplásicas en el cuello uterino y otras lesiones neoplásicas genitales, incluyendo el cáncer. También causan importantes sufrimientos físicos y psicosexuales.

¿Por qué se necesitan urgentemente vacunas para controlar la infección provocada por el VPH?

Las medidas de salud pública comunes para el control de las infecciones de transmisión sexual bacterianas, no sirven para los virus como el VPH:



- La protección que proporciona el preservativo es imperfecta.
- Por lo general, no se dispone de ninguna prueba de cribado masivo que permita detectar a los portadores, varones o mujeres.
- No existe ningún rastreo de los contactos ni tratamiento antivírico que resulten eficaces.

¿Por qué debemos luchar contra esta infección tan común?

No existe ningún otro reservorio para la infección por el VPH más que el ser humano. En teoría, la infección por el VPH puede eliminarse de la misma manera que se eliminó la viruela. La vía de transmisión de la infección es el contacto sexual por lo que las mejoras de las condiciones de vida, no tienden a disminuir las infecciones por el VPH. No obstante, el examen del cuello uterino sin duda protege contra el cáncer cervical.

¿La inmunidad natural producida al contraer la infección no es mejor que la que ofrece la vacuna?

1º La respuesta inmunitaria al VPH puede aparecer mucho tiempo después de contraída la infección, permitiendo su transmisión a otras parejas.

2º En un sector de la población, las cepas oncogénicas del VPH no generan ninguna respuesta inmunitaria natural.

¿Si los otros niños se vacunan, el mío necesita vacunarse?

Siempre hay una pequeña fracción de personas vacunadas que no desarrolla inmunidad y que, si entra en contacto con el virus, lo desarrollará o se hará portador. También hay cierta proporción de niños que no pueden ser inmunizados debido a problemas de inmunidad o alérgicos. Si una persona sin vacunar tiene contacto con un portador sin protección, éste le transmitirá el virus.

De todas maneras, la vacuna no es 100% eficaz...

La inmunización, introducida por primera vez por Jenner en 1796, ha sido un arma muy potente para el control de las infecciones de curso natural. Pero los padres susceptibles a la influencia de los mensajes atemorizadores en los medios de comunicación, pueden vacilar o negarse a vacunar a sus hijos contra una infección de transmisión sexual.

Las vacunas contra el VPH tienen menos probabilidades que las destinadas a otras infecciones prevenibles con la vacunación, de contener todos los genotipos necesarios para proteger contra las infecciones causadas por todos los VPH. Pero, dado que los problemas que generan estas infecciones son tan importantes, los



programas de salud pública, por más imperfecta que sea su cobertura, redundan en beneficios inmensos para la salud de los individuos y de la comunidad.

Las vacunas son tan nuevas que incluso no sabemos si se necesitarán dosis de refuerzo.

La mayoría de las vacunas han inducido no sólo protección a corto plazo sino también memoria inmune a largo plazo, que puede durar toda la vida. Pero debemos tener en cuenta que el período más crítico de contagio por el VPH puede ser el comienzo de la vida sexual, en que el número de parejas y la susceptibilidad de desarrollar cáncer pueden ser mayores.

¿Son seguras las vacunas contra el VPH?

Muchos miles de pacientes han sido inmunizados con vacunas contra el VPH. Los efectos graves han sido muy limitados. No presentan ningún riesgo de adquirir o transmitir el VPH porque la vacuna sólo contiene antígeno de superficie, no contiene material genético y, obviamente, tampoco VPH completos.

¿La prevención de las infecciones de transmisión sexual puede volver promiscuos a mis hijos?

Puede inmunizarse contra la infección por VPH, pero el riesgo de las demás infecciones de transmisión sexual permanecerá tan alto que justificará la continuación del uso del preservativo y de otros métodos de prevención. No hay datos de que la vacunación contra la hepatitis B haya hecho promiscuos a los adolescentes.

Conclusión

La información limitada con que contamos hoy nos permite afirmar que los beneficios de la inmunización superan enormemente los riesgos, que, en realidad, son muy bajos e incluso hipotéticos actualmente.

Referencias

- Dirección de la Montreal Public Health. www.santepubmtl.qc.ca
- Vacunación: guía para padres; publicada por la Canadian Paediatric Society, 2003. www.cps.ca
- Programa canadiense de concienciación sobre la inmunización. www.immunize.cpha.ca
- Organización Mundial de la Salud. www.who.int
- Immunization Action Coalition (USA). www.immunize.org



PUBLICACIONES IMPORTANTES

INCLUSIÓN DEL TEST DEL VPH EN EL CRIBADO RUTINARIO DEL CÁNCER CERVICAL EN LAS MUJERES DE MÁS DE 29 AÑOS EN ALEMANIA: RESULTADOS EN 8.466 PACIENTES

Petry KU, Menton S, Menton M, Loenen-Frosch F, De Carvalho GH, Holz B, Schopp B, Garbrecht-Buettner S, Davies P, Boehmer G, Van Den AE, Iftner T. Br J Cancer 2003;88:1570-1577

Los datos de un estudio prospectivo de cohortes de 8.466 mujeres sometidas al cribado rutinario del cáncer cervical han mostrado que un resultado negativo en el test de VPH, incluso en combinación con una citología vaginal positiva, prácticamente descarta el riesgo de enfermedad subyacente de alto grado, lo que no sucede sólo con la negatividad de la citología vaginal. Este estudio muestra que el test del VPH es valioso para la detección o exclusión de lesiones CIN prevalentes en el contexto del cribado del cáncer cervical, y que puede usarse para una mejor clasificación del riesgo de las mujeres y para elaborar protocolos de seguimiento.

LA SERORREACTIVIDAD A LOS TIPOS DE VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO RELACIONADOS CON LA EPIDERMODISPLASIA VERRUCIFORME SE ASOCIA CON EL CÁNCER DE PIEL NO MELANOMA

Feltkamp MCW, Broer R, di Summa FM, Struijk L, van der Meijden E, Verlaan BPJ, Westendorp RGJ, ter Schegget J, Spaan WJM, Bouwes Bavinck JN. Cancer Res, 2003;63:2695-700

En el cáncer de piel, excluyendo el melanoma, frecuentemente se encuentra ADN de tipos de virus del papiloma humano relacionados con la epidermodisplasia verruciforme (EV-VPH). Los datos inmunológicos de los sujetos reclutados en un estudio de casos y controles de 540 pacientes con antecedentes de cáncer de piel y 333 controles han revelado que la seroidentificación del EV-VPH está relacionada con el cáncer de piel no melanoma, en particular los tipos de VPH -8 y -38. Sin embargo, los análisis adicionales en pacientes con cáncer de piel solamente sugieren que las respuestas serológicas al EV-VPH son inducidas en relación con la formación del cáncer de piel más que con la infección.

CITOLOGÍA BASAL, TEST DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y RIESGO DE DESARROLLAR NEOPLASIA CERVICAL: ESTUDIO DE COHORTES DE 10 AÑOS DE DURACIÓN

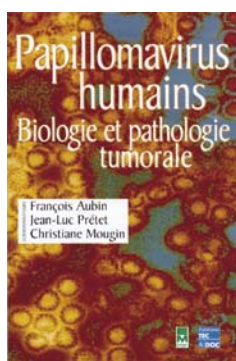
Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, Wacholder S, Castle PE, Glass AG, Mielzynska-Lohnas I, Rush BB, Schiffman M., J Natl Cancer Inst 2003;95:46-52

En un estudio de cohortes de 10 años de duración que ha incluido a 23.702 mujeres, se ha demostrado que el resultado negativo de la citología vaginal y del test del VPH basales se relaciona con un bajo riesgo de CIN 3 o cáncer en los 45 meses siguientes, en gran parte porque el test del VPH negativo, se asocia con reducción del riesgo de neoplasia cervical. La combinación de los resultados negativos de ambas pruebas, debe ofrecer seguridad adicional para prolongar el intervalo entre cada cribado en las mujeres de bajo riesgo, mientras que los resultados positivos identifican un subgrupo, relativamente pequeño, que requiere controles más frecuentes.

DIRECCIONES FUTURAS DE LA INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA Y PREVENTIVA SOBRE LOS VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y EL CÁNCER

Bosch FX, Solomon D, Schiffman M, editors, Journal of the National Cancer Institute Monographs, No. 31, Oxford University Press 2003.

Esta monografía es el resultado del esfuerzo de cooperación de un experto grupo de epidemiólogos y científicos interdisciplinarios, reunidos en junio del 2002 en el National Institute of Cancer, Bethesda, Maryland (EE.UU.). En lugar de ofrecer una revisión de datos o un documento de política sanitaria, esta monografía propone sugerencias y nuevas ideas de trabajo útiles en el campo de la investigación epidemiológica y preventiva sobre el VPH y el cáncer.



PAPILLOMAVIRUS HUMAINS BIOLOGIE ET PATHOLOGIE TUMORALE

Aubin F, Prétet JL, Mougin Ch, editors, Éditions Tec&Doc - EM Inter, Idioma: Francés

Este libro, escrito por un equipo de 89 autores, revisa y actualiza todos los aspectos de la biología y patología del virus del papiloma humano, como la virología, biología, historia natural, epidemiología, detección del VPH y cribado; así como los aspectos clínicos, profilácticos y terapéuticos. Dedicó un capítulo final a la investigación del VPH y trata los interrogantes sin respuesta, las controversias actuales y las perspectivas futuras con relación al VPH y las enfermedades relacionadas.

LA ALIANZA PARA LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER CERVICOUTERINO (ACCP)

¿Cómo se concibió la Alianza? ¿Quién participó en el proyecto? ¿Qué papel desempeña la Fundación Bill & Melinda Gates?

En 1999, se convocó a los socios de la ACCP para tratar temas relacionados con la prevención del cáncer cervicouterino en los países en vías de desarrollo, e identificar las actividades claves que podrían acelerar el acceso a las pruebas de detección sistemática y a los tratamientos eficaces en estos entornos. Se propuso trabajar con socios de países en vías de desarrollo para:

- evaluar enfoques innovadores en la detección y tratamiento del precáncer;
- mejorar los sistemas de prestación de servicios;
- asegurar que las perspectivas y las necesidades de la comunidad se incorporen al diseño de programas;
- aumentar la concienciación con respecto al cáncer cervicouterino y a las estrategias eficaces de prevención.

Basándose en esta propuesta, la Fundación Bill & Melinda Gates otorgó una subvención quinquenal de 50 millones de dólares a la ACCP. Los socios de la alianza son: EngenderHealth que es una agencia de planificación familiar de salud reproductiva con sede en Nueva York, el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC), un organismo de salud reproductiva afiliado a la Johns Hopkins University (JHPIEGO), la Organización Panamericana de Salud (PAHO), y el Programa de Tecnología Sanitaria Apropiaada (PATH), con sede en Seattle, que desempeña las funciones de organismo coordinador de la Alianza.

¿Dónde está concentrando la Alianza sus esfuerzos?

En estos momentos se están llevando a cabo investigaciones y proyectos piloto financiados por la Alianza en Bolivia, El Salvador, Ghana, la India, Kenia, Perú, Sudáfrica y Tailandia, entre otros.

¿Cuáles son algunos de los resultados más importantes de la Alianza hasta la fecha?

La Alianza para la Prevención del Cáncer Cervicouterino se encuentra en el cuarto año de un proyecto quinquenal. Durante los 3 primeros años, se han logrado considerables avances en las 4 áreas en las que se centra la ACCP. En primer lugar, se han desarrollado tecnologías de tratamiento y modelos para llevar a

cabo una detección apropiada, asequible y eficaz. En total, 160.000 mujeres se han sometido a cribado a través de los proyectos de la Alianza desde agosto 2002 y unas 8.000 mujeres han sido tratadas con crioterapia, procedimiento de escisión con asa electroquirúrgica (LEEP) u otros métodos. Segundo, la Alianza ha preparado una serie de materiales relacionados con la prestación de estrategias de prevención del cáncer cervicouterino en entornos con pocos recursos. Tercero, se han integrado las necesidades y las inquietudes de las mujeres en el diseño y ejecución de los programas y en la formación. Cuarto, se están poniendo en práctica estrategias de sensibilización apropiadas y eficaces para obtener un respaldo amplio a los esfuerzos de prevención del cáncer cervicouterino en todo el mundo.

¿Qué le gustaría destacar como logros más significativos de algunos proyectos de la ACCP en países concretos?

• En Tailandia, el JH-PIEGO y sus socios tailandeses han demostrado la seguridad, aceptabilidad, factibilidad y esfuerzo de programación necesario, de una estrategia de prevención del cáncer cervicouterino mediante un enfoque de visita única — la inspección visual con ácido acético (IVA) seguida de crioterapia inmediata en las pruebas positivas.

• En Sudáfrica, la EngenderHealth, en colaboración con la Columbia University y la University of Cape Town, está completando un ensayo clínico aleatorizado para determinar la seguridad y eficacia del cribado con IVA, o la prueba de ADN del VPH seguida del tratamiento con crioterapia en los resultados positivos.

• En el distrito de Osmanabad en la India, el IARC y sus socios indios están llevando a cabo un ensayo clínico aleatorizado que evalúa la eficacia comparativa (con la CIN y las tasas de mortalidad por cáncer como criterios de valoración) y la eficacia en función de los costes de los programas de detección usando la IVA, la citología y los test de ADN de VPH (con unas 40.000 mujeres en cada rama del estudio).

• En colaboración con sus respectivos ministerios de sanidad, la OPS ha establecido centros de demostración en Perú y El Salvador para evaluar la IVA como método de cribado alternativo y para vigilar la seguridad de la crioterapia en estos entornos.



Jacqueline Sherris, Ph.D.

Directora del programa estratégico de salud reproductiva. Programa de tecnología sanitaria apropiada (PATH). Organismo coordinador de la Alianza para la prevención del cáncer cervicouterino (ACCP), USA.

La OPS también ha trabajado con algunos gobiernos en la región de América Latina y el Caribe para explorar nuevos enfoques basados en los resultados de los proyectos piloto de la ACCP.

• En Kenia occidental, el PATH está trabajando con varias parejas kenianas para evaluar la posible sustentabilidad de un modelo de prestación de servicios para la prevención del cáncer cervicouterino usando la IVA y la IVAA (inspección visual con ácido acético y amplificación) para la confirmación y la crioterapia para el tratamiento. El PATH también está trabajando con organizaciones no gubernamentales de Kenia para desarrollar estrategias que favorezcan la realización de programas de prevención de cáncer cervicouterino.

¿Qué le recomendaría usted a las instituciones sanitarias respecto a la prevención del cáncer cervicouterino?

Nuestras recomendaciones destacarían la importancia de un criterio integrado en la prevención del cáncer cervicouterino. Es evidente que la selección de una estrategia de detección es un paso clave y, al mismo tiempo, los modelos que aseguran la máxima cobertura del programa para las mujeres mayores (de 30 y 40 años) y el seguimiento apropiado son igualmente importantes para, en última instancia, salvar sus vidas.

¿Cuáles son sus planes de investigación actual y las perspectivas de futuro de la Alianza?

En términos generales, para finales de 2004, la Alianza espera haber definido la seguridad y eficacia de los métodos de detección alternativos. Se espera haber creado algoritmos/herramientas que ayuden a los responsables políticos a evaluar las opciones para los programas de prevención del cáncer cervicouterino. Para entonces, deberían haberse establecido modelos de servicio ajustados a las necesidades de las mujeres y haber asegurado que la comunidad sanitaria internacional reconozca y difunda los resultados de la ACCP y sus recomendaciones.



AGENDA INTERNACIONAL

2-5 Diciembre 2003

8º Congreso Mundial ETS/ SIDA, XIV Congreso Panamericano ETS/SIDA

Ciudad: Punta del Este, Uruguay.
Lugar: Hotel Conrad Resort.
Presidente: Dr. Hilda Abreu.
Secretaría: CONGREX SWEDEN AB.
P.O. Box 5619. SE-114 86 Stockholm (Sweden).
Tel: +46 8 459 6600
Fax: +46 8 661 9125
Email: stiaids.registration@congrex.se or stiaids.abstract@congrex.se
Web: www.congrex.com/sti-aids2003

3-6 Diciembre 2003

XXIV Congreso Argentino de Obstetricia y Ginecología-FASGO 2003

Ciudad: Buenos Aires, Argentina.
Lugar: Sheraton Hotel Mar del Plata.
Presidente: Dr. Carlos Fayán (SOGBA).
Contactar con: Av. Córdoba 1646 - 5º Piso Of. 201. (1055) Ciudad de Buenos Aires.
Tel.: +54 (011) 4812-3656/8800
E-mail: fasgo@abaconet.com.ar
Web: www.fasgo.org.ar

23-24 Enero 2004

3º European Congress for Colposcopy and Cervical Pathology

Ciudad: París, Francia.
Lugar: Institute Pasteur.
Presidente: J-L Leroy.
Secretaría: Alexandra Sebaoun.
Tel: +33 1 45 23 96 05
Fax: +33 1 45 23 96 08
Email: alexandra.sebaoun@societeccc.fr
Web: www.europeancolposcopy.com

6-11 Febrero 2004

62 Meeting Anual de la Sociedad Americana de Dermatología

Ciudad: Orlando, USA.
Lugar: Instituto Pasteur.
Contactar con: Sociedad Americana de Dermatología.
Tel: +1 847 330 0230
Fax: +1 847 330 1090
Email: rescalante@aad.org
Web: www.aad.org/Meetings/AM04_intro.htm

20-27 Febrero 2004

Twenty-First International Papillomavirus Conference

Ciudad: México City, México.
Lugar: Hotel Sheraton Centro Histórico.
Organizadores: Alejandro M. García-Carrancá, Patricio Gariglio and Mauricio Hernández.
Secretaría: Julieta Tovar.
Tel: + 52 5 622 3830
Fax: + 52 5 622 3891
Email: hvpconference@insp.mx
Web: hvp2004.biomedicas.unam.mx

15-19 Marzo 2004

2004 ASCCP Biennial Meeting

Ciudad: Orlando, Fl (USA).
Lugar: Disney's Contemporary Resort.
Contactar con: ASCCP Office. 20 West Washington Street, Suite 1, Hagerstown, MD 21740
Tel: +1 301 733-3640
Fax: +1 301 733-5775
Web: www.asccp.org

11-15 Abril 2004

XV International Congress of Cytology

Ciudad: Santiago de Chile, Chile.
Lugar: Sheraton Hotel and Convention Center Santiago.
Presidente: Dr. Matías Jiménez-Ayala.
Secretaría: Dr. Angelo Castiglione, Dra. Lucrecia Illescas.
Web: www.xvcongress.cl/

27-29 Abril 2004

World Vaccine Congress Montreal 2004

Ciudad: Montreal, Canadá.
Lugar: Fairmont Queen Elizabeth Hotel. Montreal.
Contactar con: Noreen Meehan. Conference Manager.
Tel: +44 0 207 827 5984
Fax: +44 0 207 242 1508
E-mail: noreen.meehan@terrapinn.com

3-7 Octubre 2004

10 Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society

Ciudad: Edimburgo, UK.
Lugar: Edinburgh International Conference Centre (EICC).
Presidente: Ian V. Scout MB, ChB. FRCOG.
Secretaría: Kenes Internacional. 17 rue du Cendrier, P.O. Box 1726. CH-1211 Geneva 1 Switzerland.
Tel: +41 22 9080488
Fax: +41 22 7322850
E-mail: igcs-10@kenes.com
Web: www.kenes.com/IGCS-10/index.html

Publicado con el patrocinio de:



Diagnostics



3M Pharmaceuticals

HPV Today es una publicación abierta a todos los profesionales implicados en el campo del VPH. Si usted desea contribuir con sus comentarios, sugerencias, materiales científicos o casos clínicos de interés, por favor contacte con:

Si desea que el último número de HPV Today sea distribuido en su conferencia, workshop o seminario por favor contacte con:

BYPASS Comunicación en Salud

C/ Los Álamos, 16. 28813 Torres de la Alameda. Madrid, España.
Tel: +34 91 886 84 22 Fax: +34 91 886 83 38

E-mail: box@hvp.today.com