

# HPV Today

Newsletter  
on Human  
Papillomavirus  
[www.hpvtoday.com](http://www.hpvtoday.com)

## NUEVAS OPORTUNIDADES PARA LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER CERVICAL EN LATINOAMÉRICA

### ¿Cómo ve el problema del cáncer cervical en Latinoamérica?

El cáncer cervical es un importante problema de salud pública en Latinoamérica y en los países del Caribe. Es el cáncer femenino más frecuente en Bolivia, Ecuador, Paraguay, Perú, Guatemala, El Salvador, Honduras, Méjico, Nicaragua, Venezuela y Haití. Es también el segundo más frecuente, después del cáncer de mama, en Argentina, Brasil, Colombia, Costa Rica, Panamá y en los países del Caribe (excepto Haití). Además, mientras el cáncer cervical ha disminuido de forma continua en los países desarrollados durante los últimos 40 años, las tasas permanecen estables o se han incrementado en la mayoría de los países latinoamericanos.

### ¿Cuáles son las razones de estas tasas tan elevadas?

Hay múltiples razones, pero probablemente, las más importantes son: la carencia de programas de detección bien organizados y la alta prevalencia de infección cervical por el virus de papiloma humano (VPH). Aunque en algunos países existen programas de tamizaje (cribado), éstos han sido poco efectivos por razones bien conocidas: a) la falta de voluntad política para mantenerlos; b) la falta de formación y concienciación, tanto de las mujeres en riesgo como del personal sanitario, acerca de la importancia de las pruebas de tamizaje; y c) una inadecuada estructura sanitaria para detectar, diagnosticar y tratar las lesiones cervicales observadas. Sin embargo, en unos cuantos lugares en Latinoamérica se ha podido comprobar el impacto positivo de un programa efectivo de tamizaje; es el caso de Cali, Colombia,<sup>1</sup> donde un registro de cáncer que data de 40 años atrás, ha mostrado una disminución de la tasa de incidencia de cáncer cervical de 70/100.000 en la década de los años sesenta a 30/100.000 en la de los noventa.

### ¿Qué sabemos de la infección por el VPH en Latinoamérica?

Hemos observado una alta prevalencia (15-20%) en las mujeres con cáncer cervical que sirvieron como grupo de referencia en los estudios de casos y controles llevados

*(continua en la página 3)*

## ENTREVISTA CON NUBIA MUÑOZ

por el Dr.G. Pérez desde Colombia



### MONOGRÁFICO

Cáncer invasor del cuello uterino en mujeres con infecciones por VIH y SIDA

### ASPECTOS CLÍNICOS DE LAS INFECCIONES POR VPH

Pruebas de VPH después del tratamiento de CIN

### CASO CLÍNICO

Tratamiento del eritema inducido por imiquimod

# EDITORIAL

## EL CÁNCER DE CÉRVIX EN AMÉRICA LATINA. NUEVAS ESPERANZAS AL CABO DE UN CAMINO DIFÍCIL

A pesar de ser una patología en gran parte prevenible, el cáncer de cérvix sigue siendo una de las causas más frecuentes de muerte por cáncer entre las mujeres latinoamericanas. Así ha permanecido durante décadas, a pesar de los ingentes esfuerzos que se han realizado para poner el cribado poblacional en funcionamiento. La mayoría de los países han tenido un éxito modesto al intentar adaptar los modelos de cribado desarrollados en los países industrializados, que cuentan con sistemas sanitarios públicos más desarrollados y mejor financiados.

Un cribado mejor y la vacunación frente al virus del papiloma humano (VPH), pueden conseguir unos resultados más brillantes en un futuro cercano y predecible.

Mejorar el cribado debería incluir el reconocimiento de la enorme disparidad de poblaciones y recursos en América Latina, y anticipar diferentes protocolos de cribado, incluyendo recursos de alta y baja tecnología, incluso dentro de un mismo país. Mejorar el cribado, debería incorporar también la nueva tecnología en las poblaciones en las que esté disponible. Es importante reducir el coste actual de las técnicas de detección de VPH, para asegurar la introducción rápida y el acceso universal de la población.

La vacunación frente al VPH con productos profilácticos puede realmente ser parte de la solución para las generaciones que actualmente están naciendo, pero difícilmente protegerán a la población adulta actual. La vacunación masiva requerirá también entender y aceptar sus limitaciones y presentará problemas considerables de acceso y de costo asociado. La introducción de las vacunas VPH requerirá un esfuerzo decidido y sostenido por parte de las instituciones sanitarias. No será sencillo ni rápido, pero el tema se mueve ahora rápidamente y con una confianza realmente nueva.

Escocia primero, seguida del resto del Reino Unido poco después, ha decidido cambiar sus protocolos de cribado para adoptar la citología líquida como procedimiento recomendado. La evaluación reconoció las ventajas del procedimiento en medio líquido a la hora de reducir la fracción de células escamosas de significado indeterminado (ASCUS) y aumentar la tasa de detección de lesiones. También hay una sensación de satisfacción generalizada entre los lectores en cuanto a la reducción del tiempo requerido para la lectura de los frotis y la comodidad del método. En primavera, estará disponible la evaluación final de este grupo sobre los test de VPH como procedimiento de cribado.

Entretanto el estudio HART, un ensayo aleatorizado de cribado llevado a cabo también en el Reino Unido, llegó a la conclusión de que el test de VPH podría usarse con eficacia como prueba de cribado primario, siendo la citología el método secundario de cribado. Así pues, el cribado de lesiones cervicales se encuentra en proceso de cambio y es un campo de interés creciente para patólogos, virólogos, aseguradoras y autoridades sanitarias.

**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](http://www.hpvtoday.com)

Correspondencia y colaboraciones:

E-mail: [box@hpvtoday.com](mailto: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.

# NUBIA MUÑOZ

Científico Honorario de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) de Lyon (Francia) y del Instituto Nacional del Cáncer de Bogotá (Colombia).



(viene de pág. 1) a cabo en Brasil, Colombia, Paraguay y Perú,<sup>2</sup> así como en estudios de prevalencia que incluyeron muestras de población general en Argentina, Colombia, Brasil, Costa Rica y Méjico. Observamos también que en países de bajo riesgo, como Estados Unidos y ciertos países europeos, la curva de prevalencia por edad muestra un pico en mujeres menores de 25 años, seguido por un agudo descenso hasta alcanzar niveles muy bajos en mujeres mayores. En la mayoría de los países latinoamericanos, la curva muestra dos picos, el primero en mujeres jóvenes y el segundo en las de mediana edad. Aún no sabemos si este segundo pico representa la reactivación de una infección latente, un efecto de cohorte, o si está asociado con el comportamiento sexual masculino.

## ¿Cómo ve las perspectivas para la prevención del cáncer cervical en Latinoamérica ?

Nuestra demostración de que el ADN del VPH está presente en prácticamente todos los casos de cáncer cervical,<sup>3</sup> tiene una gran importancia en las estrategias de prevención. En primer lugar, en la prevención primaria mediante vacunación. Un artículo reciente que demuestra la seguridad y eficacia de la vacuna profiláctica contra el VPH-16, en la prevención de la infección persistente, y de la CIN asociada al VPH,<sup>4</sup> ha hecho surgir grandes esperanzas en cuanto al control del cáncer cervical.

Por otra parte, la integración de las pruebas de detección del VPH en los programas de tamizaje por citología, ha demostrado ser de gran valor en el diagnóstico de mujeres con frotis citológicos dudosos y tener un gran potencial para mejorar la efectividad de dichos programas, gracias a la identificación de las mujeres que pueden necesitar un seguimiento más frecuente y de aquellas que deben someterse a las pruebas con menor frecuencia.

Estos importantes avances en la comprensión del papel fundamental del VPH en el desarrollo del cáncer cervical constituyen una sólida base sobre la cual se pueden implementar nuevas estrategias para la lucha contra el cáncer cervical en Latinoamérica.

## ¿Qué estrategia considera usted que tendrá mayor impacto en Latinoamérica: las vacunas contra el VPH o los programas de tamizaje?

Depende del país y de la región dentro de un determinado país. Aunque todavía necesitamos más información antes de formular políticas de salud pública en cuanto al uso de nuevos métodos de tamizaje, yo haría las siguientes sugerencias en función de la información actualmente disponible:

- Los países y regiones de Latinoamérica con recursos limitados y que no disponen de programas sistemáticos de tamizaje, pueden considerar la posibilidad de introducir otras metodolo-

gías simples y de bajo coste, como la inspección visual con ácido acético, con y sin amplificación (VIA y VIAM). Una importante ventaja de éste método de baja tecnología es que brinda la opción de tratamiento en la misma sesión (tamizaje y enfoque terapéutico), evitando las principales dificultades y los costos que supone la repetición de visitas para el diagnóstico y para el tratamiento. Una desventaja de éste método es su baja especificidad, que puede conducir al sobretratamiento de mujeres con resultados falsos positivos.

- Otra alternativa en estos países o regiones podría ser la implementación de programas de tamizaje basados únicamente en pruebas de detección del VPH. Sin embargo, los principales inconvenientes de las pruebas de VPH comercializadas actualmente son su elevado coste y los requisitos tecnológicos asociados.

En éste contexto, resulta interesante considerar los resultados de un reciente análisis realizado en Sudáfrica del costo-efectividad de diversas estrategias de tamizaje: ellos sugieren que una prueba de detección sistemática realizada entre los 35 y los 50 años, reduciría la incidencia de cáncer cervical entre un 25% y un 30%. La estrategia de mayor coste-efectividad fue la que incluía una prueba de detección del VPH, seguida de crioterapia en las mujeres positivas en la prueba del VPH (suponiendo que la prueba del VPH tuviera una sensibilidad superior al 75% para detectar displasia y un coste de 6 dólares estadounidenses o menor).<sup>5</sup> Aunque a largo plazo las vacunas contra el VPH serán, probablemente, la solución ideal para éstos países y regiones pobres, pueden pasar aún una o más décadas antes de que sean una realidad y, mientras tanto, no es aconsejable adoptar una actitud de espera pasiva.

Países y regiones latinoamericanas con rentas bajas o medias, con programas de tamizaje por citología ineficientes, podrían pensar en mejorar dichos programas introduciendo pruebas de detección del VPH. La combinación de las dos pruebas ha demostrado mayor sensibilidad y valor predictivo negativo que la citología por sí sola. Podemos pensar que si se prolongaran los intervalos de tamizaje a 5 ó 10 años en las mujeres con resultados negativos en la prueba de detección del VPH, se conseguiría un ahorro para los sistemas sanitarios de los mencionados países

o regiones. No podemos olvidar que para que una prueba de tamizaje sea eficaz, sea la que sea, el programa de tamizaje debe reunir los siguientes requisitos básicos: motivación de las mujeres con riesgo para buscar la atención preventiva, capacidad de los servicios sanitarios para ofrecer una buena cobertura a todas las mujeres con riesgo, para diagnosticar y tratar las lesiones cervicales detectadas y para recolectar



Drs. G. Pérez, J. Noguera, C. Reyes y N. Muñoz con uno de los equipos que trabaja con vacunas contra el VPH en Colombia.



y procesar la información necesaria que garantice la continua evaluación y vigilancia del programa.

La incorporación de una vacuna profiláctica a los esfuerzos de prevención en estos países reforzará las ventajas de los programas de tamizaje combinados. El grado de protección conferida por una vacuna contra el VPH dependerá de su composición. Una vacuna VPH 16-18, como las que se están probando actualmente, evitaría, teóricamente, del 65% al 70% de los cánceres cervicales, mientras que una vacuna contra los 8 tipos virales de alto riesgo más comunes (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58) prevendría cerca del 90% de los casos. Por lo tanto, persistirá la necesidad de programas de tamizaje efectivos incluso tras la introducción de la vacuna contra el VPH, puesto que las mujeres ya infectadas por los tipos virales contenidos

en la vacuna, así como aquellas con infecciones causadas por otros tipos virales de alto riesgo no contenidos en ella, continuarán sometidas al riesgo de cáncer cervical.

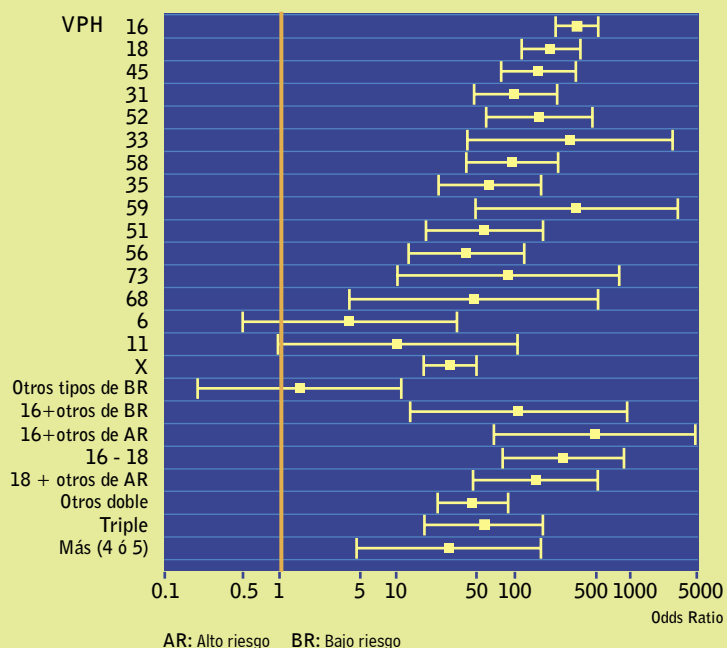
**¿Dónde ve usted el mayor impacto de su trabajo de investigación sobre VPH y el cáncer cervical ?**

Nuestros estudios epidemiológicos, realizados en 25 países alrededor del mundo, han sido una pieza fundamental en la demostración de que el VPH no solamente es una causa fundamental, sino necesaria en el desarrollo del cáncer cervical.<sup>3</sup> Igualmente nos proporcionaron las bases para establecer la clasificación epidemiológica del VPH genital que nos permite diferenciar tipos virales de alto y de bajo riesgo.<sup>2</sup> Toda ésta información ha sido esencial para planificar nuevas estrategias preventivas contra el cáncer cervical.]

**Referencias:** 1. Aristizabal N y cols. The impact of vaginal cytology on cervical cancer risks in Cali, Colombia. *Int J Cancer* 1984; 34: 5-9. 2. Muñoz N y cols. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:518-27. 3. Walboomers J.M y cols. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*, 189: 12-19, 1999. 4. Koutsky LA y cols. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347:1645-51. 5. Goldie SJ. Public Health Policy and cost-effective analysis. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31: 102-110.

# VPH EN 100 IMÁGENES

ESTIMACIONES DEL RIESGO ESPECÍFICO DEL TIPO DE VPH EN EL CÁNCER CERVICAL



En el gráfico se observa que las estimaciones puntuales de la razón de probabilidad (odds ratio) para los valores de VPH-16 y 18 son del orden de las centenas. Los intervalos de confianza (IC) más cortos, reflejan la mayor prevalencia de estos tipos. El gráfico también indica que no existen estimaciones de riesgo estadísticamente diferentes para ninguno de los tipos individuales de alto riesgo (como puede verse por la superposición de sus intervalos de confianza del 95%). Esta observación, que se publicó por primera vez en 2003, se ha interpretado como una justificación de peso para utilizar un cóctel de alto riesgo que incluya todos los tipos principales cuando se efectúen pruebas de VPH en los programas de cribado. En raras ocasiones, los tipos VPH- 6 u 11 aparecen como los únicos que se pueden detectar en una muestra de cáncer cervicouterino. Esta observación requiere documentación adicional para confirmar la ausencia de otros tipos de alto riesgo, que no han podido detectarse en este estudio. Por otro lado, se comprenden poco cuáles son los factores del huésped que se traducen en una susceptibilidad inusualmente alta a los efectos carcinogénicos del VPH. Las infecciones múltiples no suponen mayor riesgo que las infecciones simples.

Fuente: Muñoz N et al. Epidemiological classification of Human Papillomavirus types associated with cervical cancer. *New Eng J Med* 2003, 348(6): 518-527.



## EL CÁNCER DE PIEL EN EL TRASPLANTE DE ÓRGANOS: UN RETO MULTIDISCIPLINARIO

**Ingo Nindl, Claas Ulrich, Tobias Schmook y Eggert Stockfleth**

Departamento de Dermatología, Charité University Hospital, Berlín, Alemania.

El trasplante de órganos ha ayudado a más de un millón de pacientes en todo el mundo. Sin embargo, la inmensa mayoría de los receptores de órganos se ven obligados a seguir un tratamiento inmunosupresor de por vida, lo que constituye un mayor riesgo de contraer infecciones bacterianas, fúngicas y víricas, y también tumores. En prácticamente la mitad de todas las neoplasias que padecen los pacientes transplantados, el cáncer de piel no melanoma, especialmente los carcinomas de células escamosas (CCE) y su precursora, la queratosis actínica (QA), constituyen la mayor parte de los tumores diagnosticados en este grupo especial de pacientes. Los datos de las consultas externas del Departamento de Dermatología del Charité Hospital indican que un 40% de los pacientes receptores de órganos muestra lesiones malignas o premalignas en su primera visita. Más de un 22% llegan a desarrollar CCE, el 17% desarrolla carcinomas de células basales (CCB), el 12% desarrolla la enfermedad de Bowen y cerca del 5% melanomas malignos. En el 43% de estos pacientes se descubren queratosis actínicas.

Cerca del 75% de las lesiones están localizadas en las áreas de la piel expuestas al sol. La asistencia postoperatoria de los pacientes receptores de órganos continúa centrándose en la prevención y el tratamiento del rechazo de los órganos, aunque hoy en día, las revisiones dermatológicas periódicas han tomado mayor relevancia con el fin de aumentar el período de supervivencia de los pacientes transplantados. Las estrategias preventivas basadas en un minucioso análisis de los factores de riesgo individuales, deberían poder reducir la alta incidencia de cáncer de piel en este grupo de pacientes. Los efectos de los

fármacos inmunosupresores, la radiación ultravioleta (UV) y los virus oncógenos (virus del papiloma humano, VPH), son los factores de riesgo clave en el desarrollo del cáncer de piel. El tratamiento inicial de las lesiones precancerosas podría reducir la alta incidencia del cáncer de piel en este grupo de pacientes. Las consultas externas dermatológicas especializadas, ya sea como parte de un centro interdisciplinario para los receptores de trasplantes de órganos, o integradas en los departamentos dermatológicos existentes, resultan necesarias para mejorar la asistencia en este campo. SCOP Network (Skin Care in Organtransplant Patients) se fundó en diciembre de 2000 como una red interdisciplinaria de dermatólogos, médicos de trasplantes, grupos de apoyo al paciente e investigadores básicos. SCOP Network se amplió en junio de 2002 para

dar cabida a expertos europeos reconocidos en este campo ([www.scopnetwork.org](http://www.scopnetwork.org)). En 2001, su organización asociada, International Transplant-Skin Cancer Collaborative (ITSCC), se estableció en América del Norte y Australia. Los objetivos de estas redes son: 1. la estandarización de la asistencia posoperatoria en los pacientes transplantados, incluidas las investigaciones sobre nuevas propuestas terapéuticas, 2. la recopilación de datos epidemiológicos, y 3. la investigación básica.

Sin embargo, los dermatólogos de todo el mundo se enfrentan aún al reto de buscar nuevas oportunidades para impulsar la asistencia al enfermo, la formación y la investigación, con el objetivo final de aliviar la incidencia de neoplasias malignas cutáneas en estos pacientes.

SCOP
Cuidados de la Piel en Pacientes receptores de Trasplantes

**Grupo de Colaboración Europeo:**

- Eggert Stockfleth, Berlín
- Claas Ulrich, Berlín
- Ingo Nindl, Berlín
- Tobias Schmook, Berlín
- Bemt Lindelöf, Estocolmo
- Jörgen Rønnevig, Oslo
- Cato Mørk, Oslo
- Petter Jensen Gjersvik, Oslo
- Sylvie Euvrard, Lyon
- Céleste Lebbé, París
- Alan Storey, Londres
- Jane McGregor, Londres
- Charlotte Proby, Londres
- Fanella Wojnarowska, Oxford
- Paul Harden, Oxford
- Gillian Murphy, Dublín
- J-N Bouwes Bavinck, Leiden
- Marjet Feltkamp, Leiden
- Luigi Naldi, Bergamo
- Staphano Piaserico, Padua
- Hilde Beele, Gent
- Alexandra Geusau, Viena
- Carlos Ferrandiz, Barcelona
- Werner Kempf, Zürich

• Estructura de la SCOP Network

# CÁNCER INVASOR DE CUELLO UTERINO EN MUJERES INFECTADAS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) Y CON EL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA)

## El cáncer cervicouterino es una enfermedad definitoria de SIDA

El cáncer de cérvix está causado por ciertos subtipos del virus del papiloma humano (VPH) que son de transmisión sexual. Dado que es más frecuente en mujeres con SIDA, en 1993 el cáncer cervicouterino invasor fue clasificado como definitorio de SIDA en mujeres con infección por VIH. En los países occidentales, lo padece entre el 2 y el 3% de las mujeres con SIDA como enfermedad definitoria de éste. Igualmente, el cáncer anal, también relacionado con el VPH, aparece en gran medida en personas con SIDA, en particular en hombres homosexuales.

## ¿Está el aumento del cáncer invasor del cuello uterino relacionado con la infección por el VIH?

El hecho de que el cáncer cervical sea más frecuente en mujeres con SIDA podría deberse a la existencia de factores compartidos de riesgo de infección por VIH. Las

mujeres infectadas por el VIH por sus compañeros sexuales también formarían parte de un grupo muy expuesto a los subtipos de VPH anogenital.

En las mujeres europeas con SIDA, el riesgo de desarrollar cáncer cervicouterino es entre 4 y 15 veces superior a la media. El índice más elevado de estos cálculos de riesgo se encontró en estudios de la Europa meridional. Sin embargo, las mujeres europeas que contraen el SIDA no son representativas de la población femenina general. Muchas de ellas han tomado drogas intravenosas, han tenido compañeros sexuales masculinos que se las han inyectado, o han sido prostitutas. Como grupo, ellas o sus compañeros sexuales han sido sexualmente activas en mayor grado que la población general. Esta exposición sexual las coloca en el grupo de alto riesgo de infección por VPH; en EE.UU. las mujeres tienen factores de riesgo similares. Sin embargo, entre las

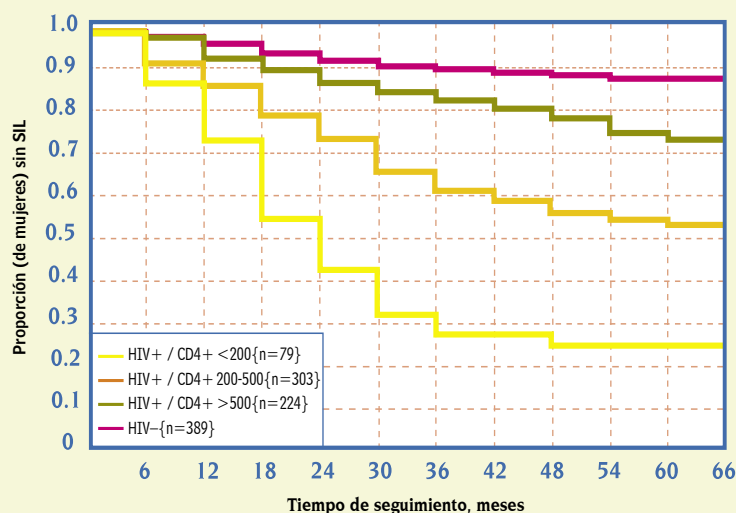
que desarrollaron SIDA el riesgo de tener cáncer cervicouterino era entre 4 y 5 veces mayor varios años antes de que se les diagnosticara la enfermedad; probablemente en un momento en el que su sistema inmunitario todavía se encontraba relativamente intacto, y este riesgo no aumentó a medida que progresaban hacia SIDA, o en los años siguientes a su aparición.

Los datos sobre el cáncer cervicouterino son difíciles de interpretar porque el cribado mediante las pruebas de Papanicolaou reduce el riesgo de progresión. El uso de métodos de detección menos agresivos en la Europa meridional, podría explicar la discrepancia observada en Europa. De igual manera, en EE.UU., las mujeres infectadas por VIH, pero todavía sanas, suelen recibir una atención menos frecuente que las que padecen SIDA. En África, donde las infecciones por VPH y VIH son endémicas, no hay cribado del cáncer cervicouterino o es escaso. A pesar de esta falta de cribado, la mayoría de los estudios no han podido detectar un aumento del cáncer cervicouterino y, en un estudio, se observó que el VIH-2 era un factor de riesgo mayor de cáncer cervicouterino que el VIH-1, aunque el último es más inmunosupresor.

## ¿Cómo podría afectar el VIH a las perspectivas de desarrollar cáncer invasor del cuello uterino?

Aunque las pruebas de que exista un mayor riesgo son discutibles, parece verosímil que la inmunosupresión relacionada con el VIH, podría afectar al riesgo de desarrollar cáncer cervical en las mujeres infectadas por el VPH. La infección por el VIH inicia una destrucción progresiva de la inmunidad celular, como se puede constatar en los recuentos de células CD4+, lo que puede conllevar un control deficiente del VPH. Hay pruebas de que los niveles de VPH en el conducto anal aumentan con la inmunosupresión. Los riesgos elevados y el control deficiente pueden contribuir a aumentar la incidencia de los tumores relacionados con el VPH.

**Figura 1** Proporción de mujeres sin lesión intraepitelial escamosa (SIL) según la carga viral de VIH y el recuento de células CD4+.





**Dra. Silvia de Sanjosé**  
Instituto Catalán de Oncología,  
Barcelona, España.



**Dr. Robert J. Biggar**  
National Cancer Institute, NIH,  
Bethesda, USA.

Las mujeres con infección por VIH tienen una prevalencia mayor de ADN del VPH y lesiones escamosas intraepiteliales (SIL) en las mucosas cervical y anal. Varios informes revelan una relación entre SIL y los recuentos bajos de células CD4+. La figura 1 ilustra cómo se incrementa la proporción de mujeres con SIL al disminuir el número de células CD4+ entre las infectadas y las no infectadas por el VIH.<sup>1</sup>

Por contraste, la inmunosupresión inducida por el VIH, tiene un efecto menor sobre la progresión de SIL de alto grado (HSIL) a cáncer invasor del cuello uterino. La figura 2 indica cómo el riesgo de desarrollar cáncer invasor del cuello uterino o cáncer cervical in situ (medido por coeficientes de incidencia estandarizados) entre las mujeres infectadas por VIH, no varía con los niveles de los recuentos de células CD4+. <sup>2</sup> Las razones de esta falta de asociación podrían ser biológicas, pero la progresión también se ve afectada por las intervenciones del cribado, lo que dificulta la interpretación.

### ¿Cómo se debe controlar el riesgo de padecer cáncer cervical en una mujer infectada por el VIH?

En los últimos años, las grandes mejoras en el tratamiento del VIH con antirretrovirales han proporcionado un buen control del VIH, permitiendo una supervivencia prolongada con una inmunosupresión moderada. Aunque la mejora de la inmunidad podría ayudar a controlar el VPH en las mujeres infectadas, éstas pertenecen al grupo de alto riesgo de VPH y necesitarán una vigilancia regular para impedir que la infección por VPH progrese a cáncer cervicouterino.

En algunos países se recomienda la realización de 2 frotis para citología cervical en los 12 meses siguientes al diagnóstico de infección por VIH. Si ambos resultados son normales, las pruebas de detección deberán repetirse en intervalos anuales. Además, la adición de las pruebas recientemente disponibles para detectar la presencia del VPH, puede ser una modificación rentable

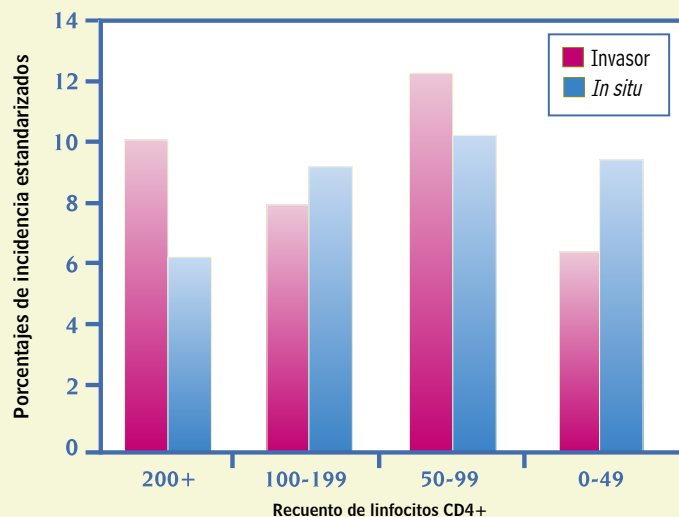
de esta política. Aunque la mayoría serán positivos, tranquilizaría a los que no están infectados.

Algunos informes clínicos han descrito un mal pronóstico para las mujeres con SIDA que desarrollan cánceres cervicouterinos. Se dice que sus cánceres son grandes y con mayor probabilidad de metástasis y de una progresión rápida. Este mal pronóstico se suele atribuir a la inmunosupresión relacionada con el VIH, pero también podría ser debido a una calidad deficiente de los métodos de cribado previos a la detección. El número de estos casos es demasiado bajo para poder realizar una evaluación crítica.

Todas las personas infectadas por VIH deberían recibir el mejor diagnóstico y tratamiento disponible. Si la inmunidad no está comprometida, se pueden ofrecer los cuidados estándar para el cáncer cervical, aunque será adecuado vigilar el estado de CD4+. Los clínicos se enfrentan a eleccio-

nes difíciles en el tratamiento de cualquier tipo de cáncer cuando el paciente ya presenta inmunosupresión grave debida a la infección por VIH. En este caso, pueden preferir el tratamiento no quirúrgico como método inicial, en espera de que mejore la inmunosupresión. Sin embargo, aun en pacientes con inmunosupresión grave, los medicamentos antirretrovirales apropiados a menudo mejorarán los niveles de inmunidad hasta cotas que permitan una atención quirúrgica óptima del cáncer cervicouterino. Los médicos también deben tener en cuenta que el VPH está asociado etiológicamente con el cáncer anal y que esta infección es frecuente en personas que mantienen relaciones sexuales anales. Hay técnicas para examinar la mucosa anal en cuanto a células displásicas, pero su escasísima incidencia no justifica el examen colectivo, a menos que haya motivos clínicos de preocupación.

**Figura 2** Porcentajes de incidencia estandarizados de cáncer cervical invasor e in situ en función del recuento de células CD4+ en mujeres con SIDA.



Basados en la información recogida de los registros de cáncer y SIDA en 11 regiones de EEUU, 1990-96.<sup>2</sup>

## CÁNCER INVASOR DEL CUELLO UTERINO EN MUJERES CON INFECCIONES POR VIH Y SIDA

Por desgracia, las mujeres infectadas con el VIH y el VPH que viven en las áreas menos desarrolladas no tienen fácil acceso al tratamiento contra el VIH ni contra el cáncer cervicouterino. Si no hay ningún signo de inmunosupresión grave, debe intentarse el tratamiento quirúrgico del cáncer cervicouterino a menos que ya haya evidencia de metástasis. Se pueden agregar regímenes de quimioterapia adyuvantes, pero la paciente necesitará cuidados clínicos y, si fuera posible, seguimiento de laboratorio para observar el desarrollo de inmunosupresión. Si ésta aparece, deben interrumpirse dichas terapias. Si la paciente ya está gravemente inmunodeprimida cuando se presenta con cáncer cervicouterino y no hay ningún tratamiento disponible para el VIH, debe considerarse el diagnóstico de SIDA terminal contra las esperanzas de controlar el cáncer cervicouterino.]

### Referencias:

1. Schuman P y cols. Longitudinal study of cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and at-risk HIV-seronegative women. *J Infect Dis* 2003;188:128-136. 2. Mbulaiteye SM y cols. Immune deficiency and risk for malignancy among persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:527-533.

### Lecturas recomendadas:

• Dal Maso L y cols. Epidemiology of AIDS-related tumours in developed and developing countries. *Eur J Cancer* 2001;37:1188-1201. • Goldie SJ y cols. Cost effectiveness of human papillomavirus testing to augment cervical cancer screening in women infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Med* 2001;111:140-149. • Levine AM. Evaluation and management of HIV-infected women. *Ann Intern Med* 2002;136:228-242.

# VACUNAS TERAPÉUTICAS CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

Numerosos estudios preclínicos en ratones con modelos tumorales transplantables, han revelado que las vacunas que contienen las proteínas no estructurales del virus del papiloma, E6 y E7, pueden curar tumores en estadio inicial. A pesar de que el valor predictivo de este modelo, en lo que respecta a la infección cervical persistente es limitado, las vacunas terapéuticas E7 y E6/E7 han permitido dar el paso de la investigación al desarrollo durante el último decenio. Estas vacunas están compuestas por péptidos, proteínas de fusión, partículas similares a virus (VLP) quiméricos, ADN del plásmido encapsulado y el virus vacunal recombinante.

Los primeros ensayos llevados a cabo en humanos con estas vacunas terapéuticas indican que son inocuas, ya que no se han presentado acontecimientos

adversos graves. En la mayor parte de los primeros estudios clínicos realizados en mujeres con cáncer cervicouterino avanzado no se obtuvo ninguna prueba de su eficacia clínica. Esto podría deberse a que el E7 es un inmunógeno deficiente en los seres humanos, que la inmunotolerancia al E7 puede ser inducida durante la fase temprana de la infección vírica, y también al hecho de que en la mayoría de las pacientes con cáncer invasor del cuello uterino se observa una disminución en la expresión de moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) en la superficie de las células tumorales.

Debido a estas limitaciones, las vacunas terapéuticas se han evaluado recientemente en pacientes con lesiones cervicales precancerosas, neoplasia intraepitelial anogenital y verrugas anogenitales. Los resultados obtenidos

son más alentadores que con las lesiones cancerosas avanzadas. Las pruebas de un posible efecto terapéutico se basan o en una disminución de la carga o de la persistencia vírica y/o en una reducción del tamaño de las lesiones. A pesar de la falta de correlación, constatada de forma generalizada entre la respuesta inmunitaria a los antígenos de vacuna y la eficacia clínica, la realidad de la respuesta virológica y clínica queda demostrada por el hecho de que el efecto depende de la dosis. Este efecto terapéutico se pudo observar entre el 30 y el 60% de las pacientes vacunadas. La reducción de la carga vírica sólo se pudo demostrar en un ensayo controlado con placebo, pero no se pudo advertir ningún cambio en la apariencia colposcópica o en la histología cervical de estas pacientes. Aunque las verrugas anogenitales y las lesiones escamosas de bajo grado (LSIL) pueden

### Lecturas recomendadas:

• Adams M y cols. Clinical studies of human papilloma vaccines in pre-invasive and invasive cancer, *Vaccine* 2001;19:2549-2556. • Baldwin PJ y cols. Vaccinia-Expressed Human Papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 as a Therapeutic Vaccination for Vulval and Vaginal Intraepithelial Neoplasia, *Clin Cancer Res* 2003;9:5205-5213. • Borysiewicz

LK y cols. A recombinant vaccinia virus encoding human papillomavirus types 16 and 18, E6 and E7 proteins as immunotherapy for cervical cancer, *Lancet* 1996;347:1523-1527. • Davidson EJ y cols. Immunological and clinical responses in women with vulval intraepithelial neoplasia vaccinated with a vaccinia virus encoding human papillomavirus 16/18 oncoproteins,

*Cancer Res* 2003;63:6032-6041. • Frazer IH y cols. A randomized placebo controlled trial of immunotherapy for CIN. In "HPV-2002, 20th International Papillomavirus Conference", Institut Pasteur, Paris, p87. • Kaufmann AM y cols. Safety and immunogenicity of TA-HPV, a recombinant vaccinia virus expressing modified human papillomavirus (HPV)-16 and HPV-18 E6

## NOTICIAS

### EL PROGRAMA DE CRIBADO CERVICAL DEL NATIONAL HEALTH SERVICE (NHS) INTRODUCE LA CITOLOGÍA LÍQUIDA

Susan Mayor. *Br. Med. J.* 2003;327: 948 (25 de octubre).

El programa de cribado cervical del NHS de Inglaterra y Gales está introduciendo la citología líquida para reducir al mínimo el número de frotis inadecuados. También va a modificar la frecuencia del cribado a intervalos basados en la edad. Esta sustitución sigue los estudios preliminares de citología en medio líquido, que indican que se asocia con menos frotis cervicales inadecuados,

reduciéndose así el número de mujeres que han de repetir las pruebas. El uso de la citología líquida también se asocia con informes más rápidos.

Los estudios preliminares, llevados a cabo en tres lugares de Inglaterra (Bristol, Newcastle y Norwich), revelaron que la técnica reduce el número de resultados falsos negativos. El estudio preliminar de Bristol indicó



**Pierre Coursaget**  
Faculté de Pharmacie Ph Maupas,  
Tours, Francia.

remitir de manera natural, es probable que los casos de regresión fueran debidos a la vacuna, porque la tasa de regresión fue especialmente alta en las personas vacunadas. La regresión de las lesiones se observa con menor frecuencia en pacientes con lesiones escamosas de alto grado (HSIL). La regresión completa en algunos vacunados con lesiones de alto grado es alentadora. Sin embargo, a falta de ensayos clínicos aleatorizados, comparados con placebo, que comparen la regresión de las lesiones, sólo se puede especular en lo que a la eficacia clínica de las vacunas terapéuticas se refiere.

Por este motivo, el desarrollo de las vacunas terapéuticas está alejándose del objetivo de crear una vacuna para erradicar las células tumorales y se está pasando a una vacuna que impida el paso de las LSIL y HSIL a carcinoma in situ e invasor.

and E7 genes, in women with progressive cervical cancer, *Clin Cancer Res* 2002;8:3676-3685. •Klencke B y cols. Encapsulated plasmid DNA treatment for human papillomavirus 16-associated anal dysplasia: a Phase I study of ZYC101, *Clin Cancer Res* 2002;8:1028-1037. •Lacey CJ y cols. Phase IIa safety and immunogenicity of a therapeutic vaccine, TA-GW, in

Empresa/Institución	Antígenos	Tipo	Tipo VPH
Xenova/Cantab	E6 + E7	Virus vacunal recombinante vivo (TA-HPV)	16, 18
Transgene	E6, E7, IL2	Virus vacunal recombinante vivo (MVA-HPV-IL2)	16
Xenova/Cantab	L2 / E6 / E7	Proteína de fusión (TA-CIN)	16
Cantab	L2 / E7	Proteína de fusión (TA-GW)	6
Stressgen	E7	Proteína de fusión: proteína de choque térmico micobacteriana/E7 (HspE7)	16
CSL	E6 / E7	Proteína de fusión (CerVax 16™)	16
Cytel	E7	Péptido	16
Universidad de Leiden	E7	Péptido	16
Zycos	E7	Micropartículas con ADN (Zyc 101).	16
MediGene	L1, E7	VLP quiméricos	16
NCI	L1 / L2 / E7	VLP quiméricos	16

Si lo único previsible con estas vacunas terapéuticas es una limitada respuesta virológica y clínica, podría esperarse que una reducción en la carga vírica de las células infectadas diera lugar a un retraso significativo en la evolución de la enfermedad. Si las LSIL y HSIL se convierten en la meta de la vacunación terapéutica, debería investigarse la adición de otros componentes

víricos, como las proteínas no estructurales E2 y E4 y quizás las proteínas estructurales L1 y L2, a la vacuna para comprobar sus posibles efectos terapéuticos. Es necesario realizar estudios comparativos con placebo más amplios para demostrar que la eficacia virológica y clínica observada es una consecuencia de la inmunización y no de la regresión espontánea de

las lesiones. Sin embargo, esta investigación se ve obstaculizada por el hecho de que las pruebas deben obtenerse mediante ensayos éticamente aceptables. Aunque se continúan realizando estudios clínicos de vacunas, es improbable que en los próximos cinco años se encuentre disponible una vacuna terapéutica eficaz que pueda ser recomendada para su uso generalizado.

persons with genital warts, *J Infect Dis* 1999;179:612-618. •Muderspach L y cols. A phase-I trial of a human papillomavirus (HPV) peptide vaccine for women with high-grade cervical and vulvar intraepithelial neoplasia who are HPV-16 positive, *Clin Cancer Res* 2000;6:3406-3416. •Ressing ME y cols. Detection of T helper responses, but not of human

papillomavirus-specific cytotoxic T lymphocyte responses, after peptide vaccination of patients with cervical carcinoma, *J Immunother* 2000;23:255-266. •Rocha-Zavaleta L y cols. Parenteral and oral immunization with a plasmid DNA expressing the human papillomavirus 16-L1 gene induces systemic and mucosal antibodies and cytotoxic T lymphocyte responses, *J*

*Med Virol*. 2002;66:86-95. •Sheets EE y cols. Immunotherapy of human cervical high-grade cervical intraepithelial neoplasia with microparticle-delivered human papillomavirus 16 E7 plasmid DNA, *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:916-926. •Tindle RW. Immune evasion in human papillomavirus-associated cervical cancer, *Nat Rev Cancer* 2002;2:59-65.

que la tasa de frotis inadecuados descendió de un 9-10% a un 1,5% y redujo el período medio de espera de los resultados de 8 a 2 semanas.

El programa de cribado del cáncer NHS, también anunció que se está cambiando la frecuencia de cribado cervical, que en estos momentos se realiza cada 3-5 años, para mujeres de 20-64 años de edad.

Se les invitará a una primera prueba a la edad de 25 años y se les ofrecerá una prueba de detección cada tres años hasta alcanzar los 50. Después se aplicará el cribado cervical cada cinco años para las mujeres de 50-64 años de edad.

Julietta Patnick, directora de los programas de cribado del cáncer NHS, señaló: "La introducción de la citología líquida ofrece una mejora

sustancial del programa de cribado del cáncer cervicouterino".

Y añadió: "Estoy también complacida de que estemos estandarizando el intervalo de las pruebas en función de los estudios preliminares de nuestro propio programa. Desde nuestro punto de vista, estos cambios suponen que las mujeres inglesas tendrán acceso al mejor programa de cribado

cervical del mundo".

El programa NHS se ha asociado con una disminución del 42% en la incidencia de cáncer cervicouterino en Inglaterra y Gales entre 1988 y 1997. Sin embargo, se calcula que hasta 300.000 mujeres al año necesitan repetir las pruebas porque sus frotis no se pueden leer de manera adecuada.

# PRUEBAS DE VPH DESPUÉS DEL TRATAMIENTO DE CIN

## Resumen

El ADN del virus del papiloma humano (VPH) se suele negativizar después del tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical (CIN) porque se elimina la zona de transformación y localización preferencial del agente causal. El valor predictivo negativo (VPN) de las pruebas de VPH es muy alto, lo que indica que una prueba de VPH negativa excluye casi por completo la persistencia o recurrencia de la CIN después de su tratamiento. Esto también es aplicable después de la conización incompleta con márgenes positivos. La sensibilidad de la prueba del VPH con respecto a la detección de la recurrencia de la CIN es alta. La combinación de la citología y la prueba del VPH aumenta la seguridad del seguimiento después del tratamiento de la CIN. Las pruebas ayudan a evitar el sobre y el infratratamiento tras la terapia de la CIN.

Después del tratamiento de la CIN, las tasas de recurrencia observadas se sitúan entre el 3 y el 15%. Después de una resección incompleta con los márgenes del cono positivos, la tasa de recurrencia alcanza por término medio un 22%<sup>1</sup>. La incidencia del cáncer invasor del cuello uterino después de la conización debida a CIN-3 se encuentra en el 1 por 1.000 al año, lo que supone una incidencia acumulada del 1% pasados 10 años<sup>2</sup>.

El seguimiento continuo después del tratamiento se ha realizado hasta la fecha con citología repetida y, en su caso, colposcopia. Un inconveniente de los seguimientos con citología repetida es la tasa relativamente alta de resultados citológicos postoperatorios positivos. Sin embargo, la existencia de una lesión CIN sólo se ha podido comprobar histológicamente en un 40 a un 60% de las pruebas de Papanicolaou positivas, después de la conización<sup>3</sup>. Los cambios citológicos reparadores parecen ser los responsables de ese fenómeno de especificidad reducida. Por otro lado, se han acumulado gran cantidad de datos que prueban que la sensibilidad de la citología, en las pruebas de cribado de cáncer cervicouterino y sus precursores, es inferior que la de la prueba del ADN del VPH.

El seguimiento repetido por colposcopia ha de ser realizado por un ginecólogo especializado en ese método. Es lento y costoso. Además, el examen colposcópico después de la conización suele ser insatisfactorio debido a la unión del tejido escamoso y columnar, dislocada a nivel endocervical<sup>4</sup>. Por consiguiente, parece aconsejable mejorar el seguimiento después del tratamiento de la CIN, tanto para evitar una ansiedad innecesaria del paciente como para no pasar por alto una posible recurrencia de la CIN.

La infección por el VPH es un requisito previo para el desarrollo y mantenimiento de la gran mayoría de las neoplasias intraepiteliales cervicales y cáncer cervicouterino<sup>5,6</sup>. El ADN del VPH no suele estar presente dos años después de finalizar un tratamiento eficaz de la CIN<sup>7</sup>, mientras que en la CIN recurrente de alto riesgo se puede detectar ADN de VPH<sup>8</sup>. Estos datos indican que pueden ser factibles las estrategias de seguimiento después del tratamiento de la CIN, basadas en la vigilancia de la persistencia del VPH.

Después del tratamiento de la CIN, puede observarse un resultado positivo de las pruebas de ADN del VPH en el 0% - 92%<sup>8</sup>, aunque en los informes detallados de muchos estudios acerca de la persistencia o recurrencia de la CIN, faltan las tasas de los casos con márgenes de resección positivos. Además, se puede observar una variación significativa en el tipo de tratamiento de la CIN, tanto intraestudio, como entre estudios distintos. Esto sólo nos permite compararlos de manera parcial. Sin embargo, intentamos responder a las siguientes preguntas en el contexto de la evaluación de las pruebas de ADN del VPH como método de seguimiento después del tratamiento de la CIN.

Figura 1:

Colposcopia 6 meses después de LEEP con ácido acético al 3%: epitelio frágil, zona de transformación atípica con erosión y reparación entre la 1 y las 4 en punto.

Citología: reparación e inflamación, no se puede descartar CIN (Pap III).

HC 2 VPH: VPH de alto riesgo positivo.

Histología (biopsia en sacabocados a los 9 meses): CIN 3.

Re-LEEP: CIN 3 con márgenes claros.



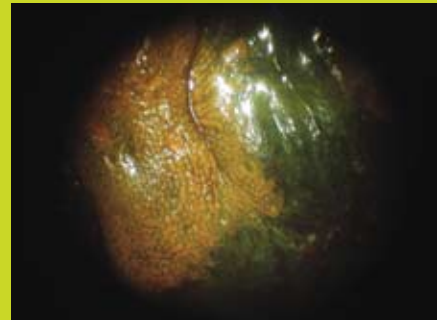
Figura 2:

Paciente de 44 años con antecedentes, 4 años antes, de conización en frío por CIN 3 e histerectomía, dos años antes, debida a HSIL/CIN 1-2.

Remitida a la consulta de colposcopia por ASCUS y VPH de alto riesgo positivo.

Colposcopia: VAIN 2-3; citología HSIL; biopsia VAIN 3.

Tratamiento: vaporización con láser CO<sub>2</sub>.



**¿Cuál es la tasa de eliminación de ADN del VPH después del tratamiento de la CIN? ¿Hay diferencias entre los métodos ablativos como la conización en frío o la conización con asa de diatermia (LEEP/LLETZ) y los métodos destructores como la crioterapia? ¿Cuánto tiempo tenemos que esperar hasta que se eliminen los VPH?**

El tratamiento con éxito de la CIN suele dar lugar a la eliminación del VPH. La mayoría de los estudios han constatado una persistencia muy baja de VPH después del tratamiento eficaz de la CIN (sin CIN persistente detectable o recurrente). El estudio de casos y controles de Cruickshank y cols. mostró una prueba de VPH positiva transcurridos seis meses desde el tratamiento en sólo un 12% de los pacientes sin recurrencia de la CIN, comparado con el 29% en el grupo con CIN recurrente<sup>9</sup>. Esto supone una razón de posibilidades de 2,9 para la recurrencia de la CIN, basada en la presencia de una prueba positiva de VPH. En otro estudio de casos y controles de Acladius y cols., el 47% de las pacientes con CIN recurrente, dieron positivo para VPH, mientras que sólo lo eran el 6% de las que se curaron.<sup>10</sup> Kjelberg y cols. informaron que sólo tres (2,7%) de 108 mujeres dieron positivo en VPH de alto riesgo (VPH-HR) 35 meses después de la conización, y la tasa de eliminación específica de tipos alcanzó el 100%<sup>11</sup>. En el mismo estudio, 37 de las mujeres sin tratar tenían tasas altas de persistencia del VPH durante el mismo período de observación. Obviamente, la eliminación de los VPH se correlaciona con un tratamiento eficaz de la CIN.

El estudio publicado por Nobbenhuis y cols., nos aporta alguna información acerca de los intervalos de tiempo de eliminación del VPH tras el tratamiento de la CIN<sup>12</sup>. Tres meses después de la conización con éxito sin recurrencia, el 86% de las pacientes eran ya VPH negativas y esta cifra alcanzó el 99% a los 24 meses. Por término medio, el VPH era negativo después de ocho meses en pacientes sin recurrencia (intervalo de 4 a 18 meses). La tasa de eliminación del ADN del VPH-HR, disminuía al aumentar la gravedad de la lesión ( $p = 0,02$ ). La eliminación del VPH se produjo, por término medio, 3 meses antes de la regresión citológica.

El estudio de Kucera y cols. mostró una eliminación del VPH relativamente rápida, de un 91% a los 3 meses<sup>13</sup>. Elfren y cols. compararon la tasa de persistencia postoperatoria del VPH en las pacientes que recibían diferentes modalidades de tratamiento<sup>14</sup>. 6 meses después de la conización con aguja, el ADN del VPH, podía detectarse con menor frecuencia que después de la crioterapia (7 frente a 36%). Una resección incompleta mostró una tasa elevada de persistencia de VPH, del 69%.

**¿Hay diferencias en las tasas de persistencia del VPH entre las resecciones completas e incompletas?**

Una prueba de VPH negativa después del tratamiento tiene un valor predictivo negativo muy alto, entre el 92 y el 100%. Esto también es válido para las conizaciones de las lesiones por CIN3 con márgenes de resección positivos. Jain y cols. analizaron un colectivo con unos márgenes positivos de resección del 42% y unos legrados endocervicales positivos del 18%<sup>15</sup>. Ninguna paciente con una prueba postoperatoria negativa de VPH-HR tenía CIN residual en la muestra de

la histerectomía. El VPN de la detección del VPH después de la conización es superior al de la citología. Nobbenhuis y cols. tuvieron un VPN para el VPH de un 98% a los 6 meses, comparado con el 93% de la citología<sup>12</sup>. El intervalo de 3 meses para las pruebas del VPH aún tiene un porcentaje alto de pacientes VPH positivas<sup>16</sup>. La combinación de las pruebas de VPH y de Papanicolaou negativas mejora todavía más el valor predictivo.

**¿Cuál es la sensibilidad del ADN del VPH para la detección de la CIN persistente o recurrente? ¿Ofrecen la citología y la prueba de VPH combinadas algún beneficio adicional después del tratamiento de la CIN?**

La sensibilidad de una prueba de VPH positiva después del tratamiento de la CIN para la detección de persistencia o recurrencia de la CIN es alta en la mayoría de los estudios. Sin embargo, hay una variación significativa, entre el 47 y el 100%. En comparación con la citología, las pruebas de ADN del VPH son equivalentes o, en la mayoría de los estudios, muestran incluso mejores resultados<sup>8,10,12,15</sup>. Chua y cols. sólo lograron una sensibilidad del 50% de la citología de 3 a 4 meses después del tratamiento de la CIN, mientras que la prueba del VPH alcanzó el 92%,<sup>8</sup> que es muy similar al estudio holandés (62 frente a 92% después de 6 meses)<sup>12</sup>. Además, la especificidad de ambos métodos de prueba es similar (91 y 92%). Sin embargo, dos estudios obtuvieron resultados menos favorables para la prueba del VPH. La citología combinada con colposcopia tenía una sensibilidad mayor (100%) que la prueba del ADN del VPH sola (50%) y podía mejorar la sensibilidad de las pruebas de VPH y la citología combinadas, hasta un 72% en comparación con la del VPH sólo<sup>10,17</sup>.

El estudio del VPH requirió menos procedimientos colposcópicos y de reconización para detectar un caso de CIN 2-3 residual. Su mayor valor predictivo positivo proporcionó una disminución significativa en las tasas de falso positivo y una reducción de 88 dólares de EE.UU. por caso detectado<sup>18</sup>.

**¿Qué conclusiones podemos sacar de esto? ¿Qué puede ponerse en práctica de forma habitual?**

A pesar del número creciente de estudios publicados, las recomendaciones en cuanto a la exactitud de la prueba de VPH en el seguimiento de las pacientes con tratamiento de la CIN son limitadas debido a la falta de estudios aleatorizados prospectivos con seguimiento largo de la prueba de VPH. Sin embargo, basándonos en los datos actuales, se puede decir que un tratamiento con éxito de la CIN suele conllevar la eliminación del VPH. Esto tiene implicaciones significativas, ya que se sabe que la persistencia del VPH es un requisito previo para la progresión y persistencia de la CIN<sup>5,19</sup>. Por consiguiente, la destrucción o escisión del epitelio de la CIN puede representar un tratamiento eficaz en la eliminación, no sólo del tejido neoplásico, sino de la infección por VPH. Esto es importante en la orientación preoperatoria. Métodos diferentes como la conización en frío frente a LEEP/LLETZ, no mostraron diferencias en las tasas de eliminación del VPH. La crioterapia, sin embargo, presentó una tasa de eliminación del VPH inferior<sup>14</sup>.

Una prueba de VPH negativa excluye casi por completo la

existencia de una CIN recurrente o persistente después del tratamiento. Esto es importante en pacientes con márgenes de resección positivos en sus muestras de conización, porque permite realizar un seguimiento conservador de los pacientes, sin necesidad de realizar la reconización inmediata o una histerectomía. La prueba de VPH en solitario parece requerir menos procedimientos colposcópicos y de reconización, y sus costes son menores que los de la citología para detectar CIN residual.

Sin embargo, cabe recordar que la eliminación del VPH después del tratamiento de la CIN puede necesitar un par de meses. Alrededor de un 10% de los pacientes sin recurrencia tiene todavía una prueba de VPH positiva 6 meses después del tratamiento de la CIN. Este intervalo parece el apropiado para llevar a cabo las primeras pruebas de seguimiento de ADN del VPH.

Según los datos actuales, las pruebas adicionales de VPH conducen a una mejora significativa de la tasa de detección de CIN recurrente o persistente y deben ejecutarse en el procedimiento de seguimiento habitual. Por el momento no puede omitirse la citología postoperatoria en el seguimiento. ]

#### Referencias:

1. Reich O y cols. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term follow-up after cold-knife conization with involved margins. *Obstet Gynecol* 2002;99(2):193-196.
2. Soutter WP y cols. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 1997;349(9057):978-980.
3. Bollen LJ y cols. Prediction of recurrent and residual cervical dysplasia by human papillomavirus detection among patients with abnormal cytology. *Gynecol Oncol* 1999;72(2):199-201.
4. Bigrigg A y cols. Efficacy and safety of large-loop excision of the transformation zone. *Lancet*. 1994;343:32-34.
5. Nobbenhuis MA y cols. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study (In Process Citation). *Lancet* 1999;354(9172):20-25.
6. Ho GYF y cols. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *New Engl J Med* 1998;338:423-428.
7. Elfgrén K y cols. Conization for cervical intraepithelial neoplasia is followed by disappearance of human papillomavirus deoxyribonucleic acid and a decline in serum and cervical mucus antibodies against human papillomavirus antigens. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(3):937-942.
8. Chua KL y cols. Human papillomavirus analysis as a prognostic marker following conization of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* 1997;66(1):108-113.
9. Cruickshank ME y cols. Persistent infection with human papillomavirus following the successful treatment of high grade cervical intraepithelial neoplasia. *Brit J Obstet Gyn* 2002;109(5):579-581.
10. Acladios NN y cols. Persistent human papillomavirus infection and smoking increase risk of failure of treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). *Int J Cancer* 2002;98(3):435-439.
11. Kjellberg L y cols. Regular disappearance of the human papillomavirus genome after conization of cervical dysplasia by carbon dioxide laser. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(5):1238-1242.
12. Nobbenhuis MA y cols. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet* 2001;358(9295):1782-1783.
13. Kucera E y cols. Is high-risk human papillomavirus infection associated with cervical intraepithelial neoplasia eliminated after conization by large-loop excision of the transformation zone? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;100(1):72-76.
14. Elfgrén K y cols. Rate of human papillomavirus clearance after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2002;100(5 Pt 1):965-971.
15. Jain S y cols. Negative predictive value of human papillomavirus test following conization of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* 2001;82(1):177-180.
16. Costa S y cols. Factors predicting human papillomavirus clearance in cervical intraepithelial neoplasia lesions treated by conization. *Gynecol Oncol* 2003;90(2):358-365.
17. Bekkers RL y cols. The role of genotype-specific human papillomavirus detection in diagnosing residual cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2002;102(2):148-151.
18. Almog B y cols. Clinical and economic benefit of HPV-load testing in follow-up and management of women postcone biopsy for CIN2-3. *Br J Cancer* 2003;89(1):109-112.
19. Remmink AJ y cols. The presence of persistent high-risk HPV genotypes in dysplastic cervical lesions is associated with progressive disease: Natural history up to 36 months. *Int J Cancer* 1995;61:306-311.

## EL CONGRESO MUNDIAL FIGO 2003

El Congreso Mundial FIGO 2003 ha constituido una de las manifestaciones científicas más importantes que se han producido en el campo de la Obstetricia y la Ginecología en los últimos tiempos, no en vano concentró a más de 9.000 participantes, que tuvieron una actividad muy significativa. El evento contó con más de 140 sesiones monográficas que trataron de los temas más candentes de la especialidad, tanto desde el punto de vista básico, como desde el punto de vista clínico y terapéutico. En todo momento se tuvo un especial interés en que la oferta científica fuese lo suficientemente atractiva para que todos y cada uno de los participantes, encontrase colmado su interés.

Hubo sesiones muy vanguardistas (leptinas, inhibinas, metaloproteasas, Deporte y Mujer, Organización de Unidades de Oncología, etc.) o muy clínicas (Miomomas, Síndrome de Ovario Poliquístico, Suelo Pélvico, Patología de la Adolescencia, etc.). Se trataron también multitud de aspectos sociosanitarios, y muchas entidades organizaron sus sesiones específicas (Organización Mundial de la Salud, Federación Internacional de Sociedades de Fertilidad, etc). Hubo además, sesiones que trataron temas colaterales pero de indudable interés para el profesional, como por ejemplo, la aplicación de la robótica o una sesión en la que se discutían los procedimientos de las publicaciones científicas. Además, el interés se centró en la discusión de los grandes temas de la salud materna a nivel mundial. Así se organizaron diversas sesiones que trataron temas relacionados con la mortalidad materna y su forma de prevenirla.

**FIGO 2003 ha constituido una de las manifestaciones científicas más importantes en los últimos tiempos en Obstetricia y Ginecología** ]

Muchas sociedades científicas nacionales e internacionales, organizaron también sus sesiones (Internacional Urogynecological Association, Asociación Mundial de Medicina Perinatal, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, European Board and College of Obstetrics and Gynaecology, American College of Obstetricians and Gynecologist, Federación Brasileña de Sociedades de Ginecología y Obstetricia, Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia, Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología, etc.) presentando los trabajos y los estudios más significativos realizados por ellas. Las sesiones estuvieron muy concurridas, y hubo una gran participación por parte del público.

Sin embargo, uno de los puntos culminantes del congreso fueron las *Key Notes* y las *New Perspective Lectures* que, dictadas por renombrados autores, repasaron los distintos temas. Así, Markus Sápala, uno de los autores mundiales más reconocidos en investigación básica ginecológica, desarrolló el papel de ciertas proteínas de origen endometrial y mio-metrial como reguladoras de los procesos reproductivos, como por ejemplo la implantación, así como determinados elementos reguladores del crecimiento de las células cancerosas. Otro gran conferenciante fue el Dr. F. Xavier Bosch, que desarrolló un importante concepto. Hoy día se sabe, gracias entre otras, a sus investigaciones, que el origen del cáncer de cérvix se debe fundamentalmente a una infección vírica, por ciertos tipos de papilomavirus, lo cual abre las puertas a dos tipos de acciones: por un lado preventivas, y por otro terapéuticas. Así, se puede detectar precozmente la presencia del papilomavirus. Los tratamientos antivíricos, podrán en su día tratar los cánceres genitales. En esta misma dirección en estos momentos se están desarrollando vacunas para evitar las infecciones, y con ello, el cáncer de cérvix. La sesión fue seguida de manera multitudinaria.

## el origen vírico del cáncer de cérvix abre las puertas a acciones preventivas y terapéuticas

El Prof. Petraglia planteó uno de los aspectos más vanguardistas al tratar el papel que tienen ciertas neurohormonas de origen placentario en el control del crecimiento y desarrollo fetal, así como su papel en el desarrollo del embarazo, y el Dr. Croxato hizo un repaso de la situación actual de la contracepción en el mundo, analizando los diversos métodos, especialmente los más novedosos, y las diversas tendencias que se observan en estos momentos en los distintos ambientes mundiales. Puso un especial énfasis en la contracepción en el tercer mundo, verdadero problema por la falta de acceso de la población a los servicios de salud y por la ignorancia de ciertos estratos de población en relación con este tema.

## se están desarrollando vacunas para evitar el cáncer de cérvix, uno de los tumores más importantes en el mundo

## el objetivo de FIGO es sensibilizar a todos con los problemas de la salud femenina

El Dr. Visser hizo un análisis crítico de las distintas tecnologías utilizadas en la perinatología actual. En realidad, en los últimos años ha habido un gran incremento de tecnologías a utilizar en el control de los embarazos, pero no siempre el incremento tecnológico ha significado una mejora de los resultados perinatales, y en ocasiones, la tecnología introducida en la práctica lo ha sido más por las presiones comerciales que por el verdadero beneficio aportado. El Dr. Leodolter hizo un repaso de una de las intervenciones quirúrgicas más paradigmáticas en la oncología ginecológica, la intervención de Wertheim, que se utiliza para tratar el cáncer de cérvix. En su revisión mostró cómo las intervenciones quirúrgicas han ido perdiendo agresividad, para ir dejando paso a intervenciones mucho menos agresivas, con menos efectos secundarios, pero tanto o más efectivas que las anteriores clásicas.

Por último, el Dr. Belizán, hizo un repaso de uno de los problemas más acuciantes en Latinoamérica como es la mortalidad materna. Ha de puntualizarse que en todo el mundo, cada minuto muere una mujer por un problema relacionado con el parto y otras 30 quedan con una mutilación o lesión importante (como las fístulas). Este ya es un dato de por sí escalofriante, pero en términos de muertes de niños en el periodo neonatal inmediato, mueren aproximadamente 3,4 millones al año. En la conferencia se expusieron los distintos intentos para paliar el problema, señalando que la solución no depende solamente de un tratamiento médico, sino de una organización social, y en ese punto las distintas políticas sanitarias y sociales tienen un papel fundamental.

FIGO es una institución que tiene por objetivo sensibilizar a todos cuantos estén directa o indirectamente relacionados con los problemas de la salud femenina. La realidad nos demuestra cada día que este objetivo, a veces, se torna inalcanzable por múltiples motivos. Por eso se necesita la ayuda de todos.



**Prof. Lluís Cabero Roura**  
Vicepresidente de FIGO



## PUBLICACIONES IMPORTANTES

### DOCUMENTOS DE CONSENSO SEGO 2002

Se han publicado los Documentos de Consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia elaborados desde el año 2002. La publicación dedica un extenso capítulo a la Infección por Papilomavirus en el que se ofrece información completa y actualizada sobre: etiología, patogenia y oncogénesis; epidemiología e historia natural; patología y clínica; cribado y diagnóstico; tratamiento y seguimiento; situaciones especiales; prevención y educación sanitaria. La Compañía Schering ha asumido el patrocinio y la distribución de este Manual de Consenso.



### ALIMENTACIÓN Y RIESGO DE INFECCIÓN PERSISTENTE POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH): ESTUDIO DE LA HISTORIA NATURAL DEL VPH DE LUDWIG-MCGILL

J Infect Dis 2003; 188:1508-1516.

Giuliano AR, Siegel EM, Roe DJ, Ferreira S, Baggio ML, Galan L, Duarte-Franco E, Villa LL, Rohan TE, Marshall JR, Franco EL.

Este estudio anidado de casos y controles evaluó la asociación entre la alimentación y la persistencia de la infección causada por VPH específicos, durante un período de 12 meses en 433 mujeres VPH positivas, que participaron en un estudio de historia natural longitudinal en Brasil. Se pudo comprobar que el consumo alimentario alto de  $\beta$ -criptoxantina, luteína/zeaxantina y vitamina C, así como el tomar papaya por lo menos una vez a la semana, se asociaba inversamente con la persistencia de la infección por el VPH, un sólido marcador biológico de riesgo de cáncer cervicouterino.

### CÁNCER CERVICOUTERINO: DE LA ETIOLOGÍA A LA PREVENCIÓN

Thomas Rohan y Keerti V. Shah, editores.  
Kluwer Academic Publishers, 2003.

Escrito por un equipo puntero de investigadores sobre el cáncer cervicouterino, este libro hace una revisión de los datos relacionados con la biología, etiología y prevención del cáncer cervicouterino. Hay dos capítulos dedicados a las bases biológicas de este cáncer. Cuatro examinan la biología, la patogenia molecular, la medición de la exposición y la epidemiología del VPH. Dos tratan la etiología y la epidemiología del carcinoma cervical de células escamosas y del adenocarcinoma cervical. Seis hacen un repaso de las principales estrategias preventivas existentes en la actualidad para combatir el cáncer cervicouterino, como las estrategias formativas, la detección, la quimioprevención, las vacunas terapéuticas y preventivas contra el VPH, así como las políticas para poner en práctica las estrategias de prevención y control del cáncer cervicouterino. (Texto disponible únicamente en inglés).



### SEGUIMIENTO DE LAS MUJERES CON RESULTADO POSITIVO PARA LOS TIPOS DE ALTO RIESGO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH): EL ESTUDIO HART

Lancet 2003; 362:1871-1876.

Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, McGoogan E, Menon U, Terry G, Edwards R, Brooks C, Desai M, Gie C, Ho L, Jacobs I, Pickles C, Sasieni P.

El estudio HART, un estudio multicéntrico de cribado en el que participaron 11.085 mujeres de edades comprendidas entre los 30 y los 60 años, revela que las pruebas del VPH son significativamente más sensibles que la citología dudosa o superior (97,1 frente a 76,6%), pero menos específicas (93,3% frente a 95,8%) para detectar CIN 2+. Las pruebas de VPH con triaje citológico en mujeres VPH positivas, podrían usarse para el cribado rutinario en mujeres mayores de 30 años. A las mujeres VPH positivas con citología normal o dudosa se les podría controlar repitiendo las pruebas en un plazo de 12 meses. Este enfoque podría mejorar las tasas de detección de CIN 2+ sin aumentar la demanda de colposcopia.

### EL USO DEL PRESERVATIVO FAVORECE LA REGRESIÓN DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL (CIN) Y EL ACLARAMIENTO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH): ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO

Int J Cancer 2003;107:811-816.

Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Berkhof J, Westenberg PJ, Meijer CJ.

Estudio clínico que incluye a 148 mujeres con CIN y sus compañeros sexuales, los cuales fueron aleatorizados en cuanto al uso de preservativos. Los resultados mostraron que el uso del preservativo promovió de manera significativa la regresión de la CIN y la negativización del VPH cervical. En un artículo relacionado, el estudio mostró una reducción en la media del tiempo de regresión de las lesiones penéneas planas (Bleeker et al, Int J Cancer 2003, 107:804-810).

### ALTA FRECUENCIA DE DETECCIÓN DE LOS VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) ASOCIADOS CON LA EPIDERMODISPLASIA VERRU-CIFORME (EV) EN NIÑOS CON PSORIASIS

Br J Dermatol 2003;149:819-825.

Mahe E, Bodelmer C, Descamps V, Mahe I, Crickx B, De Prost Y, Favre M.

Se ha sugerido que los VPH asociados con la EV, como el VPH-5 oncogénico, pueden contribuir a la patogénesis de la psoriasis. Este estudio encontró niveles altos de EV-VPH en 26 niños y 28 adultos con psoriasis (38,5 y 35,7%, respectivamente), y también de VPH-5 (46,2 y 46,4%) y VPH-36 (15,4 y 25,0%). Por el contrario, en los controles se observaron niveles inferiores, 6,7-10,1% en 15 niños con dermatitis atópica y en 28 adultos sanos. La detección temprana de varios genotipos de EV-VPH en los niños, sugiere que estos virus podrían desempeñar un papel en la patogenia de la psoriasis.

# TRATAMIENTO DEL ERITEMA INDUCIDO POR IMIQUIMOD

**Dr. Colm O'Mahony**

Countess of Chester NHS Trust, Chester. Inglaterra.



Figura 1



Figura 2



Figura 3



Figura 4



Figura 5

La crema de imiquimod (Aldara®) es un medicamento complementario excelente para el tratamiento sistemático de las verrugas genitales. A nuestro juicio, sus dos características más atractivas son, por una parte, que los pacientes pueden aplicársela ellos mismos con la comodidad y la intimidad que les proporciona su propio domicilio y, por otra, sus bajas tasas de recurrencia. Los afectados presentan una gran variación en cuanto a la velocidad de respuesta al tratamiento. Algunos pacientes presentan una respuesta acelerada acompañada de mucho eritema, lo que puede alarmar al paciente y al personal sanitario y, por desgracia, dar lugar a la interrupción del tratamiento, proporcionando una sensación de fracaso cuando se devuelve al paciente a otros protocolos de tratamiento con podofilotoxina, crioterapia, electrocauterización, etc.

En este departamento hemos acumulado una vasta experiencia durante siete años sobre el uso de imiquimod y el tratamiento de cualquier tipo de eritema derivado. A continuación presentamos un caso típico de eritema extenso, que tan sólo requirió tratamiento y no la interrupción del tratamiento.

Una mujer de 24 años de edad acudió a nosotros en octubre de 2002, con verrugas genitales extensas, que tenía desde hacía 2 meses. Algunas eran muy grandes y fueron tratadas con crioterapia en esa misma visita.

También se le recetó imiquimod para que se aplicara 3 veces a la semana. A mediados de noviembre, volvió con un eritema vulvar intenso y todavía tenía verrugas extensas (Figuras 1, 2 y 3). Conviene observar que

los márgenes del eritema se extendían más allá del área de la verruga en un efecto de campo, indicando la posible existencia de VPH en toda la zona del eritema y no sólo en la de la verruga. Se le aconsejó que no se aplicara imiquimod hasta que desapareciera la inflamación, es decir, 2 ó 3 semanas y que luego volviera a usarlo de manera gradual. En enero de 2003, comenzó a emplear imiquimod de nuevo una vez a la semana y al mismo tiempo se sometió a una sesión de crioterapia en 3 de las verrugas mayores. A mediados de febrero, las verrugas habían desaparecido por completo y tampoco había eritema adicional (Figuras 4 y 5).

Este caso explica la reacción inflamatoria característica que puede desarrollarse cuando se activa la respuesta inmunitaria. El eritema suele ser indoloro y por lo general lo único que requiere es lavado y baños de sal. Se debe tranquilizar a los pacientes explicándoles que se trata de la actividad del sistema inmunitario y que es una buena señal de curación de las verrugas. También hay que recalcar, por supuesto, que la aparición del eritema no es un requisito para que el imiquimod sea eficaz. Además, en muchas clínicas usan una combinación de terapias físicas (ablativas) e imiquimod para acelerar el proceso y a algunos pacientes les resulta beneficioso psicológicamente ver como desaparecen algunas de las verrugas mayores.

En resumen, el eritema como respuesta inmunitaria no debe ser motivo de alarma ni para el paciente ni para el médico. Todo lo que se necesita es paciencia y calma. Si el paciente lo desea, se puede aplicar crioterapia durante la fase de resolución del eritema.



## AGENDA INTERNACIONAL

5 - 10 Marzo 2004

### American Academy of Dermatology Annual Meeting

**Ciudad:** Orlando (Florida) - EEUU.  
**Secretaría:** American Academy of Dermatology. 930 North Meacham rd PO Box 4 Schaumburg, IL - 60168-4014.  
**Tel:** +1 847-330-0230  
**Fax:** +1 847-330-1090  
**E-mail:** rescalante@aad.org

24 - 27 Marzo 2004

### Annual Meeting of the Society of Gynecologic Investigation

**Ciudad:** Houston, Texas, EEUU.  
**Lugar:** The Westin Galleria. 5060 West Alabama, Houston, Texas 77056.  
**Contacto:** Society for Gynecologic Investigation. 409 12th Street, SW. Washington, DC 20024.  
**Tel:** +1 202 863-2544  
**Fax:** +1 202 863-0739  
**E-mail:** lgilders@acog.org  
**Web:** www.sgonline.org

10 - 11 Abril 2004

### XV International Congress of Cytology

**Ciudad:** Santiago, Chile.  
**Lugar:** Campus Occidente. Universidad de Chile.  
**Presidente:** Matías Jiménez-Ayala FIAC.  
**Contacto:** Marta Moreno.  
**Tel:** +1 56-23-368-216  
**Fax:** +1 56-22-332-996  
**E-mail:** mmoreno@tajamar.cl  
**Web:** www.xvcongress.cl

29 Abril - 1 Mayo 2004

### 2<sup>nd</sup> European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Spring Symposium

**Ciudad:** Budapest, Hungría.  
**Lugar:** Novotel Budapest Congreso. 1123 Budapest, Jagelló út 1-3.  
**Presidente:** JH Saurat.  
**Fax:** + 36 1 383 79 18  
**E-mail:** info@ead-vbudapest2004.com  
**Web:** www.eadvbudapest2004.com

14 - 19 Mayo 2004

### Joint Medical Society for the Study of Venereal Diseases (MSSVD) and IUSTI Spring Meeting

**Ciudad:** Bath, Reino Unido.  
**Lugar:** Victoria Hall, Leeds Town Hall.  
**Secretaría:** Academic Department Royal Society of Medicine 1 Wimpole Street London W1G 0AE.  
**Tel:** +44 20 7290 2968  
**Fax:** +44 20 7290 2989  
**E-mail:** mssvd@rsm.ac.uk  
**Web:** www.mssvd.org.uk/bath04.htm

16 - 19 Mayo 2004

### 37<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting and trade exhibition. Australasian College of Dermatologists

**Ciudad:** Sidney, Australia.  
**Lugar:** Sydney Convention & Exhibition Centre (Convention Centre South), Darling Harbour, Sydney.  
**Secretaría:** Australasian College of Dermatologists. PO Box B65 Boronia Park - NSW 2111 Australia.  
**Tel:** +61 (02) 9879 6177  
**Web:** www.dermcoll.asn.au/asm37/asm37.html

22 - 24 Julio 2004

### The International Skin Cancer Congress

**Ciudad:** Zürich, Suiza.  
**Presidente:** Günter Burg.  
**Secretaría:** Reinhard Dummer, University Hospital of Zürich Department of Dermatology Gloriastrasse 31, Zurich - 8091 Switzerland.  
**Tel:** +41 1 255 88 37  
**Fax:** +41 1 255 44 03  
**E-mail:** nicole.brunner@usz.ch  
**Web:** www.skincancer.ch

1 - 4 Octubre 2004

### International Congress of the Lower Genital Tract and Colposcopy XXXIII Annual Meeting

**Ciudad:** Buenos Aires, Argentina.  
**Secretaría:** Argentine Society of the Lower Genital Tract and Colposcopy.  
**E-mail:** sociedad@colpoweb.org

21 - 23 Octubre 2004

### Eurogin 2004. International Expert Meeting. HPV Infection and Cervical Cancer Prevention Priorities and New Directions-physicians, Patients and Public Health Issues

**Ciudad:** Niza, Francia.  
**Contacto:** Eurogin Francia. 174, rue de Courcelles, 75017 Paris, Francia.  
**Tel:** + 33 1 44 40 01 20  
+33 1 47 66 05 29  
**Fax:** +33 1 47 66 74 70  
**E-mail:** admin@eurogin.com

10 - 13 Noviembre 2004

### Portuguese Society of Obstetrics and Gynaecology National Congress

**Ciudad:** Lisboa, Portugal.  
**Lugar:** Universidad Católica.  
**Contacto:** Carlos Santos Jorge.  
**E-mail:** csjorge@netcabo.pt

30 Abril - 6 Mayo 2005

### 22<sup>nd</sup> International Papillomavirus Conference

**Ciudad:** Vancouver, Canadá.  
**Lugar:** Hyatt Regency.  
**Contacto:** Joel Palefsky, Anna-Barbara Moscicki  
**Tel:** +1 415 476 1574  
+1 415 476 5139  
**E-mail:** joelp@mediane.ucsf.edu  
annam@itsa.ucsf.edu

Publicado con el patrocinio de:



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:

#### 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@hptoday.com

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