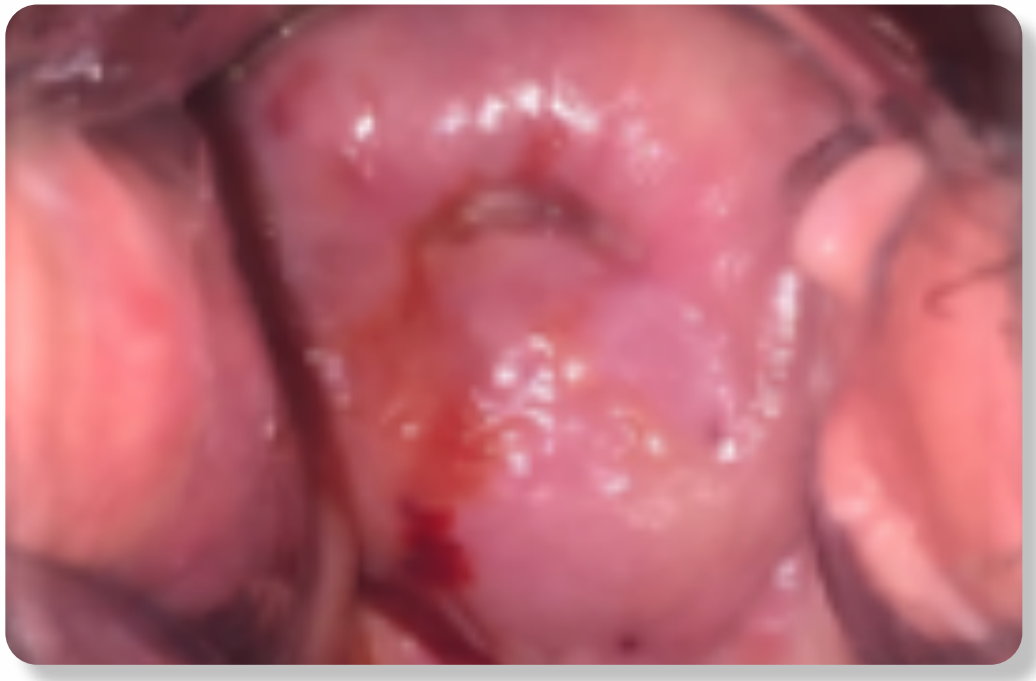
ISBN 1870-7238

Revista de Enfermedades del Tracto Genital Inferior

2020

PARA COLPOSCOPISTAS



- Manejo de las pruebas de tamizaje para cáncer del cuello uterino
- Tamizaje para cáncer de cuello uterino, propuestas para mejores beneficios con menores daños
- Hallazgos colposcópicos en la mujer embarazada
- Infección por el virus del papiloma humano: avances en la prevención y tratamiento
- Lesión escamosa intra-epitelial de bajo grado asociada a lupus eritematoso sistémico. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Vol. 13, Núm. 1 / Enero - Junio 2020

REVISTA DE
ENFERMEDADES DEL TRACTO GENITAL INFERIOR

Volumen 13, número 1, Enero - Junio 2020

FUNDADOR Y EDITOR EN JEFE
Acad. Dr. Víctor Manuel Vargas Hernández

COMITÉ EDITORIAL NACIONAL

Dra. Isabel Alvarado Cabrera
Anatomopatóloga
Dra. Selene Sam Soto
Ginecóloga Colposcopista
Dra. María de los Ángeles Madrigal de la Campa
Ginecóloga Colposcopista
Acad. Dr. Gustavo Acosta Altamirano
Inmunólogo
Dr. Germán Barrientos Vargas
Ginecólogo Colposcopista
Dr. Jean René Clemenceau Valdivia
Cirujano Oncólogo
Acad. Dr. José de Jesús Curiel Valdés
Anatomopatólogo
Dr. Guillermo Sídney Herbert Núñez
Ginecólogo Oncólogo
Dr. José Luis López Velázquez
Ginecólogo Colposcopista
Dr. José Antonio Moreno Sánchez
Ginecólogo Colposcopista
Dr. Sergio Bruno Muñoz Cortés
Ginecólogo Oncólogo
Dr. Alejandro Ortiz de la Peña y Carranza
Ginecólogo Colposcopista
Dr. Serafín Romero Hernández
Ginecólogo Colposcopista
Dr. Santos Regino Uscanga Sánchez
Ginecólogo Oncólogo
Dr. Víctor Manuel Vargas Aguilar
Ginecólogo Oncólogo
Dr. Drusso Vera Gaspar
Ginecólogo Colposcopista
Dr. Alfonso Jorge Ojeda Ortiz
Cirujano Oncólogo
Acad. Dr. Clemente Alejandro Moreno Collado
Dermatólogo
Dra. Ivonne Arellano Mendoza
Dermatóloga

COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL

Dra. Monserrat Cararach Tur
(Barcelona, España)
Dr. Jacob Bornstein
(Israel)
Dr. Enrique F. Copolillo
(Buenos Aires, Argentina)
Dra. María Eulalia Fernández Montoli
(Barcelona, España)
Dr. Silvio Tatti
(Buenos Aires, Argentina)
Dr. Joel M. Palefsky
(San Francisco, Estados Unidos)
Dr. Carlos Humberto Pérez Moreno
(Colombia)
Dr. Mario Petri
(Italia)
Dra. Christine Bergeron
(París, Francia)

PRODUCCIÓN EDITORIAL

Mtra. Adriana Salazar Juárez
Editora Adjunta
Ma. Luisa Santillán
Cuidado Editorial
Héctor Dorantes
Diseño Editorial

La Revista de Enfermedades del Tracto Genital Inferior. Para suscripciones deben comunicarse o dirigirse al editor de la Revista Acad. Dr. Víctor Manuel Vargas Hernández; al correo electrónico: vvargashernandez@yahoo.com.mx. La Revista de Enfermedades del Tracto Genital Inferior se encuentra indizada en internet con derechos reservados conforme a la ley. Certificado de Licitud de Título (en trámite). Certificado de Licitud de Contenido (en trámite). Registro de Reserva de Derecho de Autor Núm. 04-2011-070613001200-102. Publicación periódica con ISSN 1870-7238. Los derechos de reproducción del contenido y las características gráficas de la presente edición (inclusive por medios electrónicos) están reservados de acuerdo a la Ley en los países signatarios de las Convenciones Panamericanas e Internacional de Derechos de Autor; Índice Mexicano de Revistas Biomédicas (IMBIOMED) www.imbiomed.com.mx.

La Revista de Enfermedades del Tracto Genital Inferior, después de una década de publicación, ha cambiado, para ser una revista independiente, que está abierta para la difusión de trabajos de investigación, casos clínicos, artículos de revisión, tanto den idioma español o inglés; conformada con un nuevo consejo editorial de profesores nacionales e internacional, con amplia experiencia; sea propuesto para los autores de los trabajos que envíen los siguientes puntos:

ISBN 1870-7238

REVISTA DE
ENFERMEDADES DEL TRACTO GENITAL INFERIOR

CONTENIDO

Editorial. Humildad cultural 4
Acad. Dr. Víctor Manuel Vargas Hernández

Manejo de las pruebas de tamizaje para cáncer del cuello uterino 5
Víctor Manuel Vargas Hernández, Enrique F. Copolillo Paez, Germán Barrientos Vargas, José Luis López Velázquez

Tamizaje para cáncer de cuello uterino, propuestas para mejores beneficios con menores daños 15
Víctor Manuel Vargas Hernández, Alejandro Ortiz de la Peña y Carranza, Selene Sam Soto, Janeth Márquez Acosta

Hallazgos colposcópicos en la mujer embarazada 21
Noemí Marcelo Romero, Marbella Leyva Delgado, Juan Pablo Barba Martín, M. Ramos Ramos, C. Duarte Martínez, José Luis López Velázquez

Infección por el virus del papiloma humano: avances en la prevención y tratamiento 26
Víctor Manuel Vargas Hernández, Gustavo Acosta Altamirano, Serafín Romero Hernández, Víctor Manuel Vargas Aguilar

Lesión escamosa intra-epitelial de bajo grado asociada a lupus eritematoso sistémico. Reporte de un caso y revisión de la literatura 50
Sergio Bruno Muñoz Cortés, Cynthia Flores Corro, Diana Karen Cortés Contreras

ORIGINALIDAD para garantizar que el trabajo de investigación sea original, no infringe, viole o malversa ningún derecho de autor u otros derechos de propiedad intelectual, o cualquier otro derecho de propiedad, contrato u otro derecho o interés de cualquier tercero; que no esté publicado su investigación, ni se envié para publicación en otro lugar mientras esté siendo considerado por esta revista.

RESPONSABILIDAD DEL AUTOR (ES): Cada autor garantiza que ha participado lo suficiente en el contenido intelectual, análisis de datos, si corresponde, y redacción para asumir la responsabilidad del mismo. Cada autor garantiza que su investigación no contiene declaraciones difamatorias o ilegales y no infringe ni viola los derechos de publicidad o privacidad de terceros, o calumnia de terceros, no viole ningún otro derecho personal o de propiedad de otros. Cada autor garantiza que su investigación no contiene ningún material fraudulento, plagiado o atribuido incorrectamente. Cada autor garantiza que todas las declaraciones contenidas en el Trabajo que pretenden ser hechos son verdaderas.

Editorial

REVISTA DE
ENFERMEDADES
DEL TRACTO
GENITAL INFERIOR

EDITORIAL

Humildad cultural

El concepto de humildad cultural es complejo, surge más allá de la persona o grupos que conocen y adquieren la competencia cultural. Hasta que uno sea capaz de seguir y ser aceptado dentro de una cultura diferente el médico podrá lograr la humildad. Esta naturaleza no se desarrolla a partir de la cultura, valores, moral, creencias o experiencias propias, sino que acepta a los demás donde están. La humildad cultural no se expresa con palabras, ni capacitación formal o informal sólo puede llevarse a su autoridad. En su lugar, es una mentalidad y espíritu interno de aceptar y ser aceptado por otros fuera del círculo cotidiano de experiencia que se desarrolla con el tiempo. Para profesionales de la salud, la humildad cultural está más allá de "entrar y llenar sus conocimientos", pero sí poder conectarse espiritual como psicosocialmente con personas con quienes interactúan, sirven o brindan atención independientemente de su raza, cultura, orientación sexual o condición socioeconómica. Se propone que la humildad cultural es tanto aprendida como innata, a través de la comunicación verbal o no verbal, construcción de relaciones y capacidad o recepción de servicio, donde surgen denominadores comunes que conectan al profesional de la salud con el paciente/cliente o a la población a la que sirven.

Acad. Dr. Víctor Manuel Vargas Hernández
Editor
Correspondencia: ***vvargashernandez@yahoo.com.mx***

Manejo de las pruebas de tamizaje para cáncer del cuello uterino

Víctor Manuel Vargas Hernández*, Enrique F. Copolillo Paez**, Germán Barrientos Vargas*, José Luis López Velázquez*

RESUMEN

ANTECEDENTES. Desde la introducción de la citología o prueba de Papanicolaou (Pap) en 1943, el Pap cervicovaginal se ha utilizado como la prueba de tamizaje estándar para la detección del cáncer del cuello uterino (CaCu) y su difusión contribuyó a la reducción de la incidencia y mortalidad por CaCu mundialmente; pero, aún se presenta miles casos de muertes relacionadas con CaCu anualmente, debido a los resultados falsos negativos. Por lo tanto, se han propuesto nuevos métodos de detección, como la citología en base líquida (LBC), la cual se introdujo en 1996 para superar las limitaciones del Pap convencional, junto con el desarrollado de la prueba del virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-ar), de mayor sensibilidad a intervalos más prolongados. El CaCu se puede prevenir con la detección temprana y el tratamiento de lesiones precancerosas que son causadas por VPH-ar. El tamizaje con Pap solo, la prueba de VPH-ar primaria o el Co-testing (Pap y prueba de VPH-ar) son nuevas estrategias de detección. La evidencia respalda la prueba de VPH-ar primaria o el Co-testing, comparado con el Pap solo, que proporcionan mejor protección. Las tasas de morbilidad y mortalidad por CaCu son bajas en mujeres que se realizan pruebas de tamizaje rutinarias, pero no todas se lo realizan, por disparidades raciales y/o étnicas; varias combinaciones sobre el manejo de los resultados del Pap y prueba de VPH-ar anormales se basa en el principio de igualdad de riesgos, que determinan que el riesgo de CaCu está en función de los resultados, para evaluar el manejo posterior, incluyendo el tamizaje de rutina, vigilancia estrecha (o tamizaje más frecuente y/o pruebas adicionales), como colposcopia o tratamiento. Existe varias pruebas de VPH-ar disponibles para uso primario o en el Co-testing, o como pruebas reflejas para un Pap anormal, en el reporte de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), y/o genotipado de VPH-ar (pruebas para un genotipo particular como VPH-16 o 18). Una prueba de VPH-ar positiva y un Pap negativo tienen mayor riesgo de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y su manejo incluye la repetición con Co-testing a los 12 meses o genotipado de VPH-16/18. La recurrencia de la prueba de VPH-ar, positivas, después de un periodo de pruebas de VPH-ar negativas suele ser una reactivación de una infección latente o una nueva infección por VPH-ar; a diferencia de la infección persistente por VPH-ar (o sea, una prueba de VPH-ar positiva con al menos 12 meses de diferencia) que refleja mayor riesgo de desarrollo o progresión a NIC de grado 2 o de mayor gravedad (NIC-2+). Son pacientes de alto riesgo y su manejo es con vigilancia estrecha y si está indicado se tratan. Si las pruebas de VPH-ar son positivas para VPH-16 o 18, incluso si el Pap es negativa o reporta ASC-US, implica mayor riesgo y es

* Miembros Colegiados del Colegio Mexicano de Ginecólogos dedicados a la Colposcopia, A. C.
Correspondencia: Víctor Manuel Vargas Hernández. Correo electrónico: vvargashernandez@yahoo.com.mx

indicación de envío inmediato a colposcopia. Cuando el Pap es insatisfactorio se repite incluso si el resultado de la prueba de VPH-ar es negativa. Un Pap cervical insatisfactoria se considera poco confiable para la evaluación de anormalidades epiteliales y dar como resultado una prueba de VPH-ar falsa negativa. **CONCLUSIONES**. La mayor sensibilidad de las pruebas de VPH-ar, primaria, en la primera toma tiene el potencial de mejorar los resultados en la población de alto riesgo y sólo que los recursos sean limitados, el Pap, con o sin prueba de VPH-ar, se utilizan para la detección del CaCu.

Palabras clave: cáncer del cuello uterino, pruebas de tamizaje, citología o prueba de Papanicolaou, pruebas de virus del papiloma humano, perspectivas.

ABSTRACT

BACKGROUND. Since the introduction of cytology or Pap test (Pap) in 1943, the cervicovaginal Pap has been used as the standard screening test for cervical cancer and its dissemination contributed to the reduction of incidence and mortality for cervical cancer worldwide, the incidence of cervical cancer has steadily declined, cases of deaths related to cervical cancer, are reported every year due to false negative results. Therefore, new detection methods have been proposed. Liquid-based cytology (LBC) was introduced in 1996 to overcome the limitations of conventional Pap tests. Since then, other methods of LBC have been developed and used, including the high-risk human papillomavirus (HPV-ar) test, as a method with greater sensitivity that requires less screening. Cervical cancer can be prevented by early detection and treatment of precancerous lesions that are mainly caused by infection with high-risk strains of the HPV-ar. Screening with Pap and with the use of HPV-ar tests, as an option for women aged 30 to 65, allows prolonged screening intervals. Evidence that evaluates screening programs that involve the HPV-ar test, primary and Co-testing (Pap and HPV-ar test) inform new detection strategies. The evidence supporting the Pap is well established, the HPV-ar test, primary or as Co-testing, compared to the Pap alone, in the detection of CaCu, provide better protection and allow for greater reevaluation intervals. Cervical cancer rates are low in women who are routinely screened, but not all women do it, and there are significant racial / ethnic disparities in cervical cancer morbidity and mortality; several potential combinations of the Pap results and the HPV-ar test; abnormal is based on the principle of management equal to equal risks, which determine that the risk of cervical cancer is a function of its results, to evaluate subsequent management, including routine screening, close monitoring (more frequent screening and / or tests additional), colposcopy or treatment.

There are several HPV-ar tests available; they can be used as in Co-testing, or as reflex tests for an abnormal Pap, such as atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US), as HPV-ar tests, primary alone, for the detection and / or genotyping of HPV-ar (tests for a particular genotype HPV-16 or 18): A positive HPV-ar test and a negative Pap have an increased risk of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and its management includes repeat Co-testing (HPV-ar test, and Pap at 12 months or HPV genotyping. The recurrence of the HPV-ar test, positive, after a period of HPV-ar tests, negative; is usually a reactivation of a latent infection , or a new HPV-ar infection; unlike persistent HPV-ar infection (that is, a positive HPV-ar test; at least 12 months apart) reflects increased risk of development or progression to IAS of Grade 2 or more serious (NIC-2 +) .They are high-risk patients and their handling with surveillance narrow and active treatment, indicated. If HPV-ar tests are positive for HPV-16 or 18, even if the Pap is negative or reports ASC-US; It implies greater risk and indication of immediate delivery to colposcopy. When the Pap is unsatisfactory, it is repeated even if the HPV-ar test result is negative. An unsatisfactory cervical Pap is considered unreliable for the evaluation of epithelial abnormalities and may also result in a false negative HPV-ar test. **CONCLUSIONS.** The greater sensitivity of primary HPV-ar tests in the first test has the potential to improve results in the high-risk population and only that resources are limited, the Pap (with or without HPV-ar, They are used for cervical cancer detection.

Keywords: cervical cancer, screening tests, cytology or Pap test, human papillomavirus tests, perspectives.

ANTECEDENTES

Para la detección del cáncer de cuello uterino (CaCu) se utilizan las pruebas de tamizaje con las combinaciones de citología o prueba de Papanicolaou (Pap) y pruebas del virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-ar) que es Co-testing. El manejo de estas pruebas varía según la edad y resultados previos, el uso de pruebas de VPH-ar se recomienda en mujeres de 30 a 64 años, para el tamizaje primario, pero la interpretación de los resultados es un problema común para los médicos.[1-11]

Existen muchas combinaciones potenciales de los resultados del Pap y la prueba de VPH-ar, algunas de estas combinaciones o resultados de pruebas no se incluyen en las directrices o se incluyen pruebas que detectan eventos biológicos tardíos asociados con la lesión intraepitelial cervical de alto grado (HSIL) o neoplasia intraepitelial cervical grado 2 o 3 (NIC-2/3) y CaCu; tales pruebas se basan en marcadores moleculares y cuando son negativos no implican ningún riesgo de enfermedad como la tinción dual p6/Ki-67 o las oncoproteínas E6 y E7, del VPH-ar.[12-16]

Para los médicos es un reto elegir el manejo apropiado y deben interpretarse basados en la evidencia para poder individualizar éste, los resultados anormales de las pruebas de tamizaje para la detección de CaCu se basan en el principio de igualdades del manejo a riesgos iguales.[8] El riesgo de CaCu se determina en función de los resultados de la prueba, que indica la evaluación o tratamiento. Las opciones incluyen la detección de rutina continua, vigilancia estrecha (con pruebas de tamizaje más frecuentes y/o adicionales), colposcopia o tratamiento (por ejemplo, cono cervical, tratamientos ablativos). Para determinar los riesgos asociados con los resultados comunes de las pruebas de detección algunos cálculos de riesgo no pueden realizarse con certeza y deben extrapolarse en función de los datos disponibles y la opinión de expertos. El mismo enfoque se aplica a pacientes que tienen un conjunto de resultados de detección de CaCu que son raros o que no se ajustan exactamente a las guías de manejo y el médico debe estimar el riesgo de CaCu para dar el manejo.[15-16]

HISTORIA DEL TAMIZAJE PARA EL CÁNCER DEL CUELLO UTERINO

La tasa de incidencia de CaCu por edad en todo el mundo ha disminuido debido a la detección de la citología o prueba de Papanicolaou (Pap).[17] Las pruebas de tamizaje para la detección de CaCu tienen una larga historia, caracterizada por la historia natural de la enfermedad desde la etapa precancerosa (de 7 a 20 años) antes de progresar a cáncer invasivo y hacer posible su detección; el Pap se utilizó por primera vez en 1943 y se utiliza como prueba de detección para CaCu; los países desarrollados, con programas organizados de tamizaje con Pap convencional tienen varias ventajas, incluyendo procedimientos simples, bajo costo y alta especificidad, y han reducido la incidencia y mortalidad por CaCu; como se ha reportado en un programa de tamizaje basado en Pap para mujeres ≥30 años cada dos años y los resultados se informan de acuerdo con el Sistema Bethesda; la tasa de diagnóstico de CaCu disminuye de 0.1–0.96; en las tomas de hospitales universitarios y 0.07%–0.09% en laboratorios comerciales en 1998 a 0.28% y 0.033%, respectivamente en 2016[15] y el original; aun así se reportan anualmente muertes relacionadas con CaCu, lo cual plantea preocupaciones con respecto a las limitaciones de las pruebas de detección actuales.[2-9]

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Copolillo Paez, Enrique F.; Barrientos Vargas, Germán y López Velázquez, José Luis.
Manejo de las pruebas de tamizaje para cáncer del cuello uterino. 2020, 13(1): 5-14

A pesar de las numerosas ventajas del Pap convencional, esta técnica requiere suplementación debido a la alta tasa de falsos negativos (20%) causada por errores que ocurren durante la recolección de muestras, preservación, análisis y lectura, la baja sensibilidad, resultados altamente subjetivos y baja reproducibilidad y el nivel de experiencia del citopatólogo; por lo tanto, se requiere una mejor prueba de detección.[8,11] Para superar estas limitaciones se desarrolló un método de citología basada en líquidos (LBC) que involucra la recolección y el procesamiento basados en fluidos; algunas ventajas son: bajos niveles de artefactos, cada muestra se fija inmediatamente después de la recolección; morfología superior; reducción de los resultados insatisfactorios causados por sangre o células inflamatorias; detección rápida y fácil; mejor muestra debido a la dispersión de las células; y con el potencial para realizar múltiples pruebas en la misma muestra. La efectividad de LBC aumenta la tasa de detección de lesiones escamosas intraepiteliales (SIL), especialmente SIL de bajo grado (LSIL), y mejora la muestra.[11,12]

Al comparar la utilidad clínica de la LBC con el Pap convencional, la primera no sólo mejora la tasa de diagnóstico, sino que reduce las muestras insatisfactorias, comparada con el Pap convencional y el uso actual de la LBC está aumentando.[13,15,16]

El reporte de Pap convencional insatisfactorio representa 0.6% y debe repetirse de 2 a 4 meses para un seguimiento adecuado; aunque, la LBC reduce esta proporción, la precisión diagnóstica es crucial para las evaluaciones de falsos positivos/negativos.[14-16]

El Pap por sí solo, sus resultados precisos no detectan el CaCu, se requieren pruebas complementarias combinadas; la colposcopia aumenta la sensibilidad, pero por sus limitaciones (costo, tiempo y capacitación) es poco práctica; la cervicografía permite la interpretación de imágenes fotográficas ectocervicales basada en los principios de la colposcopia, logra mayor precisión diagnóstica combinada con el Pap de 90 a 100% para CaCu infiltrantes y 90 a 95% para neoplasia intraepitelial cervical (NIC), su costo sigue siendo un factor limitante significativo para su uso como método de detección general, a pesar del menor costo del Co-testing.[9,15,16]

El VPH desempeña un papel importante en el desarrollo del CaCu y se encuentra en 90 a 100% de SIL de alto grado (HSIL) o CaCu invasivos, la inclusión de pruebas de VPH-ar en la detección del CaCu es útil para complementar al Pap convencinal. Repetir el Pap, realizar colposcopia o pruebas de VPH-ar son métodos recomendados para seleccionar pacientes de alto riesgo cuando se reporta un Pap con ASC-US, donde la utilidad de la prueba de VPH-ar se resalta constantemente.

La prueba de VPH-ar, mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), o a través de la hibridación del ADN, con el sistema captura de híbridos II o Hybrid Capture II (HCII), son métodos complementarios para el manejo de ASC-US y LSIL. La sensibilidad y la fiabilidad han sido aprobadas, y se han utilizado ampliamente para detectar el VPH. También se está utilizando una prueba de microchip de ADN del VPH que permite la identificación de genotipos de VPH a partir de un solo examen.[1-8,15,16]

Aunque la mayoría de ASCUS o LSIL se eliminan naturalmente, una pequeña porción persiste o se transforma en NIC-2/3, en pacientes diagnosticados inicialmente con ASC-US o LSIL por Pap, 5 a 15% tienen HSIL mediante biopsia, es importante verificar HSIL en pacientes diagnosticados con ASC-US o LSIL por Pap, las pruebas de VPH-ar tenían mayor sensibilidad para detectar HSIL de ASC-US que el Pap (0.83 frente a 0.66), pero el Co-testing aumenta la sensibilidad (0.92). El Pap tiene mayor sensibilidad (1.00) para detectar HSIL de LSIL en comparación con la prueba de VPH-ar (0.93), mientras el Co-testing mostró una sensibilidad de 1.00. Además, se determinó que las pruebas de VPH-ar son

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Copolillo Paez, Enrique F.; Barrientos Vargas, Germán y López Velázquez, José Luis.
Manejo de las pruebas de tamizaje para cáncer del cuello uterino. 2020, 13(1): 5-14

útiles sólo para el manejo de pacientes con ASC-US; pero no en LSIL que deben enviarse a colposcopia inmediata o repetir el Pap cada 6 meses.[15,16,17]

La prevalencia de infecciones por VPH con la prueba de VPH, 10.3% eran positivos para el ADN de VPH, mientras que 60% tenía VPH-ar y en orden de frecuencia fueron VPH-16,33,58,66,18,31 y otros, mientras que los genotipos de VPH de bajo riesgo (VPH-LR) observados en orden de frecuencia fueron VPH-70,81 y otros reportes de la prevalencia de infecciones por VPH, 48.8% fueron positivos, 86.9% fueron positivos para eVPH-ar y los genotipos en orden de frecuencia fueron VPH-16,58,18,52,53,31 y otros, mientras que VPH de bajo riesgo, en orden de frecuencia fueron VPH-70,6,11,40 y 42.[2-9.15,16]

ESTADO ACTUAL DEL TAMIZAJE PARA CaCu

Las pruebas de tamizaje para detección de CaCu que usan Pap no se utilizaron ampliamente en las primeras etapas de los programas de detección, en un reporte se destaca que sólo 33.88% de mujeres (≥ 20 años) se realizó pruebas de detección, probablemente debido a la falta de promoción y seguimiento para grupos marginados.[8] Los nuevos programas de detección realizados en diferentes regiones de los países participantes se basaron inicialmente en Pap, pero con el objetivo de avanzar hacia la detección directa de la infección por VPH.[15]

La evaluación sobre costos y la efectividad clínica mostró que las pruebas de VPH-ar-16/18 realizadas junto con Pap y tinción dual p16/Ki-67 mejora la tasa de detección de CaCu en comparación con el Pap solo, con menor costo total anual,[18] las pruebas de VPH realizadas cada 5 años son más efectivas para la detección del CaCu a mejor costo que el Pap realizado cada 2 años y cambiar la detección primaria de VPH con genotipado parcial.[19]

Incluso el Co-testing puede mejorar los resultados clínicos y económicos, la prueba de VPH-ar primaria en mujeres mayores de 25 años realizada cada 5 años es la alternativa más eficiente comparada con el Pap.[20] En mujeres asintomáticas mayores de 20 años se inicia el Pap convencional o LBC con intervalos cada 3 años y hasta que cumplan 74 años se suspende, si han tenido tres Pap consecutivos negativos en los 10 años previos;[21] sin embargo, el Pap está infrautilizado en poblaciones marginadas donde existen desigualdades para su acceso. El costo de las pruebas de VPH-ar es más bajo que los costos asociados con el establecimiento de sistemas de detección con Pap y en poblaciones donde no puede realizarse se reemplaza con la auto-toma, con pruebas de VPH-ar. La prueba de VPH primaria se usa cada vez más en algunos países, su eficacia y rentabilidad varían en diferentes entornos clínicos y socioeconómicos y sólo el Pap es útil en países con sistemas de detección bien desarrollados.[22-24]

La limitación financiera para el programa nacional de detección de CaCu y los bajos costos médicos asociados, el Pap aún se utiliza, debido a los siguientes factores: manejo garantizado de calidad, capacitación disponible para personal calificado de detección en Pap, y costo relativamente alto asociado con la prueba de VPH. Además, incluso en casos negativos para VPH, se observan lesiones iguales o más graves que LSIL en el Pap e histopatológicos en 17.5% de los casos, a pesar de la alta sensibilidad de la prueba de VPH-ar tiene la desventaja crucial de baja especificidad y su resultado independiente no es útil en la mayoría de los casos, lo que puede causar ansiedad innecesaria para pacientes, la prueba del VPH no se considera una prueba de detección independiente adecuada.[5,9,15,16,17]

GUÍA DE MANEJO DEL PAP Y LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE VPH-AR

En general, el Co-testing es un marcador del riesgo actual de la NIC-2 o lesión de mayor

grado (NIC-2+), aún más el genotipo de VPH-ar (para VPH-16 o 18) positivos de control, es un excelente marcador para predecir el riesgo futuro de NIC-2+. Cuando se toman las decisiones clínicas, si existe conocimiento de los resultados pasados y/o actuales de VPH-ar o si persiste la positividad de VPH-ar (definido como resultados consecutivos positivos de VPH-ar, con al menos 12 meses de diferencia) es de ayuda para la toma de decisiones clínicas sobre el riesgo de una paciente de tener una enfermedad actual o futura.[14,25]

PRUEBAS DE VPH-ar DISPONIBLES

Existen varias pruebas de VPH-ar disponibles, se pueden usar para uno o más genotipos de VPH, como Co-testing, pruebas reflejas en respuesta a un Pap con células escamosas atípicas de importancia indeterminada (ASC-US), pruebas de VPH-ar primaria o genotipado de VPH-ar, pero todas las pruebas de VPH deben ser aprobadas. El término prueba de VPH-ar se refiere a una prueba que se informa positiva si se detectan uno o más genotipos de VPH-ar, todas las pruebas deben genotipificar 13 o 14 genotipos de VPH-ar comunes.[15,16] El genotipado del VPH se refiere a las pruebas para genotipos individuales de VPH, generalmente VPH-16 o 18, algunas incluyen VPH 45.

Los datos clínicos varían para cada prueba de VPH-ar y entre los laboratorios con respecto al rendimiento, lo cual es un reto para el médico al individualizar su manejo; cada prueba aprobada tiene sus propias diferencias del rendimiento para identificar NIC-2+, en general, el rendimiento es similar. A medida que la tecnología evoluciona y se desarrollan nuevas pruebas, las futuras guías de detección toman estas diferencias de rendimiento. Actualmente, el conocimiento de los resultados del Pap, prueba de VPH-ar, genotipado del VPH (si se hace) y conocimiento de los resultados previos del VPH de la paciente juegan un papel en la decisión del manejo. Otros antecedentes que modifica el riesgo son la vacunación contra el VPH previa (disminuye el riesgo), las pruebas previas negativas del VPH-ar (disminuye el riesgo) y el tratamiento previo para la NIC (aumenta el riesgo).[5,13,15,16,17]

RESULTADOS POSITIVOS DE LA PRUEBA DE VPH-ar

Las guías de tamizaje para la detección de CaCu se dirigen hacia las pruebas de VPH-ar en mujeres de 30 a 64 años, en combinación el Pap o como prueba refleja de un resultado del Pap con ASC-US o se recomienda la prueba primaria de VPH-ar cada cinco años, si la prueba es negativa.[10]

Las pruebas de VPH-ar generalmente no se recomiendan en mujeres de 21 a 29 años. La prueba refleja se realiza en Pap con ASC-US, aunque la repetición del Pap en 12 meses es preferida. Las nuevas infecciones por VPH a menudo ocurren poco después del inicio de la vida sexual activa (IVSA), la infección por VPH-ar es común en mujeres menores de 25 años, la enfermedad clínicamente relevante relacionada en mujeres de esta edad es extremadamente rara. Si una prueba de VPH-ar se realiza en mujeres jóvenes y es positiva, usamos enfoques conservadores para el manejo. Esto incluye el Pap y/o pruebas de VPH-ar, más frecuentes en lugar de colposcopia.[15,16] La prueba de VPH-ar, primaria, su papel varía.[2-6] El primer resultado positivo para VPH es común y, si no existen pruebas previas positivas para VPH, lo más probable es que represente una nueva infección. La mayoría de las nuevas infecciones volverán a tener un resultado negativo dentro de 6 a 12 meses. Las mujeres con un nuevo resultado positivo para el VPH-ar pueden recibir asesoramiento sobre la alta probabilidad de que los resultados de la prueba vuelvan a ser negativos. Estas pacientes se manejan en función de la combinación de los resultados de la prueba de VPH-ar y el Pap, de acuerdo con las guías.[2-6.9.15.16]

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Copolillo Paez, Enrique F.; Barrientos Vargas, Germán y López Velázquez, José Luis.
Manejo de las pruebas de tamizaje para cáncer del cuello uterino. 2020, 13(1): 5-14

Prueba de VPH-ar, es positivo, y el Pap negativo
Pacientes de ≥30 años con una prueba de VPH-ar positiva y Pap negativo tienen un mayor riesgo de enfermedad cervical en el tamizaje de detección que la población general, el manejo de este resultado incluye repetir el Co-testing a los 12 meses o genotipo de VPH. Si es positivo para VPH-16 o 18, la colposcopia se realiza de inmediato.[2-6,9,15,16]

Prueba de VPH-ar, positiva recurrente
Es un escenario común que la prueba de VPH-ar positiva sea seguida de una prueba de VPH-ar negativa; sucede en la mayoría de las mujeres con una prueba de VPH-ar positiva, debido a la respuesta inmunitaria adecuada que se genera para hacer que la infección por VPH sea latente y es probable que el VPH no haya desaparecido, sólo se encuentra en estado latente por debajo del umbral de detección de la prueba para ser VPH positivo. En algunas pacientes que han tenido pruebas de VPH-ar positivas y luego son negativas, la prueba de VPH-ar positiva puede reaparecer. A menudo, es el mismo genotipo de VPH que una infección anterior, que sugiere una reactivación de una infección latente, es imposible definir si una infección actual por VPH es nueva o reactivación de una latente antigua o una reactivación previamente adquirida que estaba latente. La mayoría de las infecciones detectadas durante los años de detección son reactivaciones de infecciones latentes que se adquieren en o cerca del IVSA. La reactivación de una infección latente implica inmunosupresión y la paciente tendrá mayor riesgo de persistencia, es particularmente común en pacientes inmunocomprometidos. Cuando las pacientes tienen resultados de Pap y pruebas de VPH-ar, que ocasionalmente son positivos y negativos con el tiempo, sugieren una infección latente límite y su manejo es con vigilancia estrecha con Co-testing y/o colposcopia cada 12 meses, según los resultados.[9,15,16,17]

Prueba de VPH-ar, positivo persistente
La infección persistente por VPH (definida como los resultados consecutivos positivos de VPH con al menos 12 meses de diferencia)[14] es el proceso etiopatogénico necesario para la progresión a NIC-2+. En pacientes con infección persistente por VPH se les diagnostica NIC-2+, casi todas las mujeres con infección persistente por VPH desarrollaron NIC-2+ en cinco a siete años, muchas en dos años. Estas mujeres de alto riesgo, con infección persistente por VPH-ar, deben tratarse con vigilancia y tratamiento, si está indicado.[9,15,16]

El Co-testing permite al médico individualizar mejor el manejo y determinar si existe progresión a NIC-2+ o su posible regresión
Si la paciente tenía Pap normal en el pasado y ahora tiene Pap positivo y Pap con LSIL o persistencia de VPH-ar, sospechar que tendrá NIC-2+ en el futuro; pero también es probable que presente progresión o resultados confusos continuos o regresión. No existen marcadores de prueba sustitutos de alto rendimiento para predecir la dirección que tomarán la infección y la enfermedad. El paciente debe ser evaluado con colposcopia y, si los resultados son negativos o se identifica NIC, se vigilan estrechamente. Por el contrario, si la paciente tuvo pruebas positivas de VPH-ar y Pap con LSIL en el pasado y el último Co-testing con Pap negativo y prueba de VPH-ar negativa, la posibilidad de NIC-2+ en el futuro es menor; incluso, sin recurrencia de la enfermedad y su manejo se basa en el principio de la igualdad de riesgos.[9,13,15,16]

Prueba de VPH-ar, persistente
La prueba de VPH-ar positiva, Pap de bajo riesgo y colposcopia negativa es un escenario clínico común y frustrante (para la paciente y el médico). Es importante realizar vaginoscopia, si es negativa, aún están en riesgo de progresión, y la vigilancia estrecha es prudente. Sólo un pequeño porcentaje de estos pacientes progresará, pero no existen marcadores clínicos de alto rendimiento para predecir la progresión.

Genotipado del VPH
El genotipato de VPH-16 o 18 positivo indica alto riesgo de NIC-2+, actual o futuro y es una indicación de envío inmediato a colposcopia

y debería reemplazar otras pruebas, incluso si el Pap es negativa o con reporte ASC-US, el riesgo de enfermedad clínicamente relevante, con VPH-16 positivo es mayor que la mayoría de los riesgos asociados en pacientes inmunocomprometidos VPH-16 negativo. Otros genotipos de VPH no 16/18 asociados con CaCu; conlleva un riesgo, no alto como los VPH-16/18 y se recomienda la vigilancia estrecha continua, a menos que el Pap justifique una colposcopia inmediata, algunos laboratorios utilizan una prueba que tiene un punto final combinado de VPH-18/45 en lugar de solo VPH-18. El VPH-45 está asociado con 3.7% del CaCu y tiene un riesgo casi, pero no igual[9,15,16] con VPH-16 o 18.

Pap insatisfactorio con prueba de VPH-ar negativa

El Pap insatisfactorio debe repetirse incluso si el resultado de la prueba de VPH-ar es negativa; éste se considera poco confiable para la evaluación de anormalidades epiteliales. La escasa celularidad da lugar a una prueba de VPH-ar falsa negativa.[15,16]

PERSPECTIVAS FUTURAS SOBRE TAMIZAJE DE CaCu

Las diferencias socioeconómicas, geográficas y étnicas con respecto a países desarrollados, donde la prueba de VPH-ar se utiliza como prueba primaria de detección del CaCu, las condiciones reales en países emergentes deben considerarse antes de establecer los nuevos métodos de detección del CaCu; sin embargo, no existen estudios sistemáticos sobre la reproducibilidad y precisión de las pruebas de VPH-ar utilizadas en países desarrollados, el rendimiento incontrolado de las pruebas de VPH-ar podría generar aumento de los costos y ansiedad de las pacientes. Para determinar si las pruebas de VPH deben usarse como métodos de detección primaria de CaCu se debe establecer un protocolo de manejo que garantice la calidad para las pruebas de VPH-ar y los resultados con respecto a la precisión y sensibilidad relativa de las pruebas de VPH-ar deben estar disponibles para el público. En consecuencia, las instituciones que realizan pruebas de VPH-ar deben elegir un método de detección validado y aceptable, y el control de calidad de dichos métodos debe garantizarse antes de la utilizar las pruebas de VPH-ar, los costos de seguro de salud de las pruebas de VPH-ar son extremadamente altos, en comparación con el Pap, son obstáculos importantes para el establecimiento de un programa nacional de detección de CaCu.[2-9,15,16,17]

La precisión diagnóstica del Pap como prueba de detección primaria tiene mayor sensibilidad y especificidad para la detección de SIL y carcinoma de células escamosas (SCC)[26] es una de las pruebas de detección de CaCu más útiles, sensibles y confirmadas disponibles.

Algunos recomiendan, el tamizaje del CaCu en mujeres mayores de 20 años, Pap convencional o LBC cada 3 años (recomendación A) o el Co-testing se recomienda como una opción en consideración de riesgos o preferencias individuales (recomendación C). La evidencia actual para la prueba de VPH-ar primaria es insuficiente para evaluar beneficios y daños del tamizaje del CaCu (recomendación I). El tamizaje se finaliza a los 74 años si se ha confirmado que la paciente tiene más de 3 resultados de Pap negativos consecutivos dentro de los 10 años,[21] las pruebas de VPH-ar en algunos países emergentes se consideran pruebas secundarias útiles cuando se realizan como Co-testing.

Además de los métodos de detección de CaCu, las vacunas contra el VPH previenen futuros casos de CaCu, Gardasil contra VPH-6,11,16 y 18. Gardasil 9 contra VPH-6,11,16,18,31,33,45,52 y 58, mientras que Cervarix contra VPH-16 y 18. Los genotipos de VPH-16 y 18 representan 55 y 70% de la causa principal de CaCu, 30% de CaCu contienen otros genotipos de VPH-ar y no se evitarían con las vacunas actuales. Por lo tanto, las mujeres no vacunadas como las vacunadas deberán someterse a pruebas de tamizaje regular utilizando las mejores, pruebas más sensibles y específicas de detección disponibles en la era actual, las vacunas contra el VPH no tienen ningún efecto contra los genotipos VPH-ar-53/66, y deben desarrollarse vacunas contra VPH más efectivas.[2-9,15,16]

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Copolillo Paez, Enrique F.; Barrientos Vargas, Germán y López Velázquez, José Luis.
Manejo de las pruebas de tamizaje para cáncer del cuello uterino. 2020, 13(1): 5-14

Las muestras de biopsia cervical ayudan a los patólogos en el diagnóstico, como la inmunotinción dual para p16INK4a/Ki-67; p16 está asociada con la presencia de NIC-2+, y Ki-67 es un marcador proliferativo que mejora la especificidad. Otra prueba se basa en la expresión del ARNm de las oncoproteínas E6/E7, que está presente en la NIC-2+.[18,19] Son sensibles para identificar de manera precisa y específica a mujeres que necesitan colposcopia por el mayor riesgo; las pruebas de metilación viral de alto rendimiento se correlacionan con NIC-2+;[20,21] éstas y otras tecnologías deben conducir a menor envío a colposcopia para identificar eficientemente NIC-2+, una prueba negativa no significa la falta de presencia de NIC-2+; sólo p16 se recomienda para el diagnóstico, con aumento del valor predictivo positivo que la lesión precancerosa está progresando y debe tratarse de acuerdo con la histopatología.[9,15,16.17]

La inmunotinción dual se puede usar tanto en histopatología de biopsias como en Pap de apoyo o triaje para las mujeres que se someten a la detección con prueba de VPH-ar primaria; fue más sensible que un Pap para evaluar a mujeres con prueba de VPH-ar positivo, la especificidad fue comparable.[23] La prueba de detección primaria de VPH-ar, con inmunotinción dual en Pap fue significativamente más sensible que el Pap solo (74.9 versus 51.9%) para el triaje de mujeres con prueba de VPH positivo, mientras que la especificidad es comparable (74.1 versus 75.0%).[9,15,16,27-29]

REFERENCIAS

1. Schiffman M, Kinney WK, Cheung LC, *et al*. Relative Performance of HPV and Cytology Components of Cotesting in Cervical Screening. *J Natl Cancer Inst*. 2018; 110: 501.
2. Vargas-Hernández VM, Vargas-Aguilar VM, Tovar-Rodríguez JM. Detección Primaria del cáncer cervicouterino. *Cir Cir*. 2015(83)5: 448-53.
3. Vargas-Hernández VM, Acosta-Altamirano G, Moreno-Eutimio MA, Vargas-Aguilar MA. Nuevas directrices en la detección oportuna del cáncer cervicouterino. *Cir Cir*, 2014; 82:453-459.
4. Vargas-Hernández VM. Valor de la prueba del virus del papiloma humano en la detección primaria del cáncer cervicouterino. *Rev Enf Tract Gen Inf*. 2014; 8(1)ene-jul: 12-17.
5. Vargas-Hernández VM. Screening and Prevention of Cervical Cancer in the World. *J Gynecol Res Obstet.* 2017; 3(3): 086-092.
6. Elfström KM, Smelov V, Johansson AL, *et al*. Long-term HPV type-specific risks for ASCUS and LSIL: a 14-year follow-up of a randomized primary HPV screening trial. *Int J Cancer* 2015; 136: 350.4.
7. Oh EJ, Jung CK, Kim DH, *et al*. Current cytology practices in Korea: a nationwide survey by the Korean Society for Cytopathology. *J Pathol Transl Med*. 2017; 51: 579-87.
8. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice Bulletin No. 168: Cervical Cancer Screening and Prevention. *Obstet Gynecol* 2016; 128:e111. Reaffirmed 2018.
9. Vargas Hernández VM, Vargas Aguilar VM. Current Screening in Cervical Cancer Arc Cancer Sci Treat. 2018;1(1):103.
10. US Preventive Services Task Force, Curry SJ, Krist AH, *et al*. Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018; 320:674.
11. American Cancer Society HPV screening guidelines 2012. https://www.cdc.gov/cancer/cervical/pdf/guidelines.pdf (Accessed on September 05, 2017).
12. Wentzensen N, Fetterman B, Castle PE, *et al*. p16/Ki-67 Dual Stain Cytology for Detection of Cervical Precancer in HPV-Positive Women. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107:djv257.

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Copolillo Paez, Enrique F.; Barrientos Vargas, Germán y López Velázquez, José Luis.
Manejo de las pruebas de tamizaje para cáncer del cuello uterino. 2020, 13(1): 5-14

13. ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines http://www.asccp.org/consensus-guidelines (Accessed on May 22, 2019).
14. Jeong H, Hong SR, Chae SW, *et al*. Comparison of unsatisfactory samples from conventional smear versus liquid-based cytology in uterine cervical cancer screening test. *J Pathol Transl Med*. 2017;51:314-9.
15. Sung-Chul Lim, Chong Woo Yoo. Current Status of and Perspectives on Cervical Cancer Screening in Korea. *J Pathol Transl Med*. 2019 Jul; 53(4): 210–216. doi: 10.4132/jptm.2019.04.11.
16. Einstein MH Human papillomavirus testing of the cervix: Management of abnormal results. Literature review current through: Nov 2019. This topic last updated: Jun 17, 2019.
17. Vargas-Hernández VM. Estado cambiante del tamizaje en cáncer cervicouterino. *Rev Enf Trac Gen Inf*. ene-dic 2018;11(1-4):4-6.
18. The Union for International Cancer Control (UICC) Geneva: Union for International Cancer Control; 2017. 2017 GLOBOCAN annual report [Internet] [cited 2019 Jan 2]. Available from: https://www.uicc.org/resources/2017-annual-report.
19. Petry KU, Barth C, Wasem J, Neumann A. A model to evaluate the costs and clinical effectiveness of human papilloma virus screening compared with annual papanicolaou cytology in Germany. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;212:132-9.
20. Lew JB, Simms KT, Smith MA, *et al*. Primary HPV testing versus cytology-based cervical screening in women in Australia vaccinated for HPV and unvaccinated: effectiveness and economic assessment for the National Cervical Screening Program. *Lancet Public Health*. 2017;2:e96-107.
21. Kim JJ, Burger EA, Regan C, Sy S. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2018. Screening for cervical cancer in primary care: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet] [cited 2019 Jan 2]. Available from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525069/.
22. Min KJ, Lee YJ, Suh M, *et al*. The Korean guideline for cervical cancer screening. J *Gynecol Oncol*. 2015;26:232-9.
23. HPV Information Center. Japan: human papillomavirus and related cancers, fact sheet 2018. Barcelona: ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer; 2018.
24. The Hong Kong College of Obstetricians and Gynaecologists. Hong Kong: The Hong Kong College of Obstetricians and Gynaecologists; 2016. Guidelines for cervical cancer prevention and screening [Internet] [cited 2019 Jan 2]. Available from: http://www.hkcog.org.hk/hkcog/Download/Cervical_Cancer_Prevention_and_Screening_revised_November_2016.pdf.
25. Chen MJ, Wu CY, Chen R, Wang YW. HPV vaccination and cervical cancer screening in Taiwan. *J Global Oncol*. 2018;4 Suppl 2:235S.
26. Elfgren K, Elfström KM, Naucler P, *et al*. Management of women with human papillomavirus persistence: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 216:264.e1.
27. Pyo JS, Kang G, Yoon HK, Kim HJ. Diagnostic test accuracy review of cytology for squamous intraepithelial lesion and squamous cell carcinoma of uterine cervix. *J Korean Med Sci*. 2019;34:e16.
28. Clarke MA, Luhn P, Gage JC, *et al*. Discovery and validation of candidate host DNA methylation markers for detection of cervical precancer and cancer. *Int J Cancer.* 2017; 141:701.
29. Cuschieri K, Ronco G, Lorincz A, *et al*. Eurogin roadmap 2017: Triage strategies for the management of HPV-positive women in cervical screening programs. *Int J Cancer.* 2018; 143:735.
30. Wright TC Jr, Behrens CM, Ranger-Moore J, *et al*. Triaging HPV-positive women with p16/Ki-67 dual-stained cytology: Results from a sub-study nested into the ATHENA trial. *Gynecol Oncol*. 2017; 144:51.

Tamizaje para cáncer de cuello uterino, propuestas para mejores beneficios con menores daños

Víctor Manuel Vargas Hernández*, Alejandro Ortiz de la Peña y Carranza*, Selene Sam Soto*, Janeth Márquez Acosta*

RESUMEN

Los estándares para la prevención del cáncer del cuello uterino (CaCu) para maximizar los beneficios y minimizar los daños deben enfocarse en la realización de pruebas de detección con el fin de prevenir el CaCu, maximizar la prevención debe ser la principal consideración, las recomendaciones de médicos y pacientes no perciben los estándares históricos de la prevención del CaCu que son poco adoptadas en la práctica. Los daños de la colposcopia y otras consecuencias posteriores de la detección deben considerarse, además de la prevención del CaCu; las pautas actuales para equilibrar los beneficios y daños deben representar un avance en la ciencia, considerando las nuevas tecnologías y mejores prácticas, así como las necesidades de los médicos y pacientes. El manejo clínico después de la citología o prueba de Papanicolaou (Pap) anormal con reporte de lesiones escamosa intraepitelial de alto grado o menores (< HSIL) e histopatología de neoplasia intraepitelial cervical grado 2 (NIC-2), se prefiere la vigilancia con pruebas de virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-ar) solas o en conjunto con el Pap o Co-testing. Después del tratamiento excisional para NIC-2/3, se prefiere la vigilancia con Co-testing, aunque sólo la prueba de VPH-ar sola es aceptable. La vigilancia con el Pap solo a intervalos anuales es aceptable, pero no preferida. La nueva era en la prevención para eliminar casi por completo el CaCu es la combinación correcta de vacunación y detección. El cambio nunca es fácil, pero es inevitable.

Palabras clave: tamizaje, prueba de VPH-ar, citología, neoplasia intraepitelial cervical, cáncer de cuello uterino.

ABSTRACT

The standards for cervical cancer prevention (CaCu) to maximize benefits and minimize damage; Women and doctors perform screening tests in order to prevent CaCu, maximizing prevention should be the main consideration, the recommendations of doctors and patients do not perceive the historical standards of CaCu prevention that are little adopted in practice. Colposcopy damage and other subsequent consequences of detection should be considered in addition to the prevention of CaCu; Current guidelines to balance the benefits and harms must represent a breakthrough in science, considering new technologies and best practices, as well as the needs of doctors and patients. Clinical management after cytology or abnormal Pap smear (Pap) with a report of high-grade or minor intraepithelial squamous lesions (<HSIL) and histopathology of cervical intraepithelial neoplasia grade

*Miembros del Colegiados de COMEGIC

Correspondencia: Víctor Manuel Vargas Hernández. Academia Mexicana de Cirugía. Clínica de Salud Femenina, Insurgentes Sur 605-1403, Nápoles, CDMX. 03810. México. Correo electrónico: vvargashernandez@yahoo.com.mx. Móvil. (55) 52179782. Tel. (55) 55746647

2 (NIC-2), surveillance with tests is preferred of high-risk human papillomavirus (HPV-ar) alone or in conjunction with Pap or Co-testing. After excisional treatment for NIC-2/3, surveillance with Co-testing is preferred, although only the HPV-ar test alone is acceptable. Surveillance with the Pap only at annual intervals is acceptable but not preferred. The new era in prevention, to almost completely eliminate CaCu is the right combination of vaccination and detection. Change is never easy; But, it is inevitable.

Keywords: screening, HPV-ar test, cytology, cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer.

INTRODUCCIÓN

La prevención actual del cáncer de cuello uterino (CaCu) después de la introducción de las vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH) y los avances en la detección, conllevan a que su eliminación sea un objetivo alcanzable, con la mayor cobertura y vacunación contra el VPH en adolescentes. Además con la detección del CaCu y el tratamiento adecuado de las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL) en todas las mujeres, se puede eliminar el CaCu como un problema de salud pública.[1-8]

La vacunación contra VPH, las pruebas de VPH de alto riesgo (VPH-ar) para la detección de CaCu y otros avances tecnológicos han revolucionado la prevención; pero solo con el uso efectivo por parte de médicos y que pacientes apliquen las recomendaciones. Antiguamente, la prevención del CaCu se basaba en la detección con citología o prueba de Papanicolaou (Pap) y colposcopia.[9]

El Pap tiene valor predictivo limitado, ofrece sólo una garantía a corto plazo contra el desarrollo del CaCu, que necesita pruebas repetidas frecuentes durante la vida de una mujer para prevenirlo. Las pruebas de VPH-ar detectan muchas más lesiones con la primera toma en la detección, y las pruebas negativas repetidas proporcionan garantía a largo plazo de que el CaCu no se desarrollará.[10] La vacuna contra VPH elimina la infección con genotipos de VPH-ar y es probable que los resultados de la prueba de VPH-ar positivos en la detección reflejen anormalidades transitorias y no lesiones precancerosas.[11]

Los programas de detección y manejo deben cambiar y evitar la sobre-exploración y envió excesivo a colposcopia de mujeres con bajo riesgo de CaCu: como aquellas que recibieron la vacuna contra el VPH o que tienen múltiples pruebas de VPH-ar negativas, al mismo tiempo debemos garantizar un tamizaje, diagnóstico y tratamiento adecuado en personas con mayor riesgo, incluidas las mujeres con infecciones de VPH-ar persistentes, las tratadas recientemente para lesiones precancerosas, aquellas no vacunadas o no se han realizado pruebas de detección.

Antiguamente el estándar para la detección y referencia a colposcopia se indicaba por un Pap anormal; que esa era la única prueba disponible y el Pap negativo se repetía anualmente. Estas recomendaciones reflejaron las limitaciones del Pap, que ya no es el caso debido a los avances en la detección y mejor comprensión de la historia natural de la infección por VPH y la carcinogénesis. Los riesgos de lesiones precáncerosas después de un Pap, prueba de VPH o ambas (Co-testing) varían y se ven afectados por el antecedente de vacunación y la detección. Los resultados negativos en diferentes pruebas o incluso el mismo resultado de la prueba en diferentes pacientes pueden generar riesgos sustancialmente diferentes de lesiones precancerosas. Debido a que podemos predecir el riesgo de lesiones precancerosas con el Co-testing, debemos decidir qué riesgos son suficientes para impulsar acciones adicionales, como tratamiento inmediato, colposcopia o repetición de la detección, bajo las siguientes propuestas.

Primera, la protección contra el CaCu debe seguir siendo la misma de lo que antes ofrecían el Pap anual para su detección

Las pruebas de detección, los intervalos de detección y los métodos de evaluación de mujeres con resultados anormales están entrando en una era de opciones y avances tecnológicos sin precedentes; igual que el riesgo de CaCu en la población que ingresa a la detección está disminuyendo como consecuencia de la vacunación. Los efectos sobre el rendimiento de la prueba y los cambios que inevitablemente ocurrirán en los próximos años serían menos perjudiciales, y las recomendaciones serán menos diversas con la implementación exitosa de los cambios en la práctica clínica.[2-6]

Hasta hace muy poco, la práctica común era recomendar el Pap anual; sin fundamento científico claro, es insensible e ineficiente, pero responsable de la caída en la incidencia de CaCu invasivo que se convirtió en el estándar de atención. No existe evidencia de que el Pap a intervalos de 3 años produzca la misma protección contra el CaCu que el Pap anual,[4] incluso el aumento en el riesgo está presente en mujeres con múltiples Pap negativos anteriores. Aunque los riesgos absolutos en los pocos años inmediatamente posteriores a un solo Pap son pequeños, los riesgos acumulativos durante la vida de una mujer son mucho más dañinos, no existe un modelo que sugiera que la protección contra CaCu con Pap anuales frente a 3 años sea idéntica.[4,5] Aunque, se ha recomendado el Pap cada 3 años, esta recomendación no ha tenido un efecto perceptible en la práctica clínica.

El riesgo poblacional de CaCu invasivo está disminuyendo debido a la introducción generalizada de las pruebas de VPH-ar, para la detección y los efectos iniciales de la vacunación contra el VPH; existe la comprensión de lo que realmente indican las combinaciones de los resultados en la detección con respecto al riesgo,[2] como las nuevas pruebas para la detección, incluido el genotipado extendido, el primer biomarcador[2-6,12,13] e interpretación del Pap computarizado.

El manejo de pacientes basado en su riesgo real[13] se volverá complejo y la asistencia computarizada es esencial para el médico, con una aplicación de telefonía celular. La evolución de la práctica de detección será esencial; pero la falta de voluntad de pacientes y médicos para considerar los cambios pueden comprometer la protección contra el CaCu que se manifiesta por el rechazo generalizado de los intervalos de detección de 5 años en la práctica clínica de las nuevas recomendaciones.[2-6]

Los cambios exitosos en la práctica clínica requerirán la demostración en la prevención del CaCu de forma primordial. Actualmente, las recomendaciones tienen algún efecto en la práctica clínica. La razón principal en las pacientes para realizarse la detección de CaCu es su prevención y no el envío a colposcopia. Ni pacientes ni médicos consideran que la colposcopia causa “daño”. Al considerar los daños del tamizaje, se debe considerar la claridad de los diagnósticos histopatológicos y la necesidad de tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical 2 (NIC-2) en mujeres sin paridad satisfecha.[2-6,14] Aunque el tratamiento de NIC-3 es la piedra angular de la prevención de CaCu, la escisión inmediata de NIC-2 es innecesaria para prevenir el CaCu en muchas mujeres de 21 a 39 años.[14] Las recomendaciones de patología, que informan la histopatología de una manera que no distingue a las mujeres que necesitan tratamiento para NIC-3 del grupo más grande con NIC-2 que no necesitan tratamiento inmediato, habrá sobre-tratamientos escisionales innecesarios.[2-6]

La extensión del intervalo de detección no es una modalidad equitativa de reducción de daños para las mujeres que albergaban genotipos de VPH de la vacuna al momento de la vacunación. El mantenimiento de la protección contra el CaCu proporcionado por el Pap anual no será reducido. Las reducciones en la intensidad de detección no son el único camino hacia la reducción de la colposcopia y tratamiento escisional. Múltiples pruebas negativas de VPH confieren protección significativamente más allá de la de una sola prueba.[13] La nueva tecnología permitirá un triaje más específico de mujeres con pruebas VPH-ar positivas,

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Ortiz de la Peña y Carranza, Alejandro; Sam Soto, Selene y Márquez Acosta, Janeth.
Tamizaje para cáncer de cuello uterino, propuestas para mejores beneficios con menores daños. 2020, 13(1): 15-20

que limitará las tasas de colposcopia;[12] las mujeres que son VPH-ar, positivas con genotipos de VPH menos riesgosos no requieren colposcopia inmediata. La comprensión de la historia natural de la oncogénesis por VPH sugiere que un primer examen anormal después de una prueba de VPH negativa no conllevará el mismo riesgo que una con VPH anormal sin el conocimiento de la historia natural de la infección por VPH, y en algunos casos, no requiere colposcopia. La mejor comprensión de los riesgos de diagnósticos histopatológicos equívocos permitirá reducir la intensidad del seguimiento.[14]

El objetivo de los cambios en la práctica de detección es disminuir daños y utilización de recursos sin comprometer la protección contra el CaCu; reconocer que el estándar de protección contra CaCu en la práctica de detección ha sido el Pap anual; optimizar la especificidad de la detección utilizando nuevas tecnologías y la comprensión del riesgo individual de la paciente. Las pacientes entienden que cualquier reducción en la detección representa un mayor riesgo para ellas que el costo del servicio, pero es necesario asegurar que los médicos estén preparados para explicar las nuevas recomendaciones. Los cambios significativos son inevitables y ocurrirán pronto sin efectos adversos.[2-6,13]

Segunda, el estándar para la protección de CaCu debe sopesar cuidadosamente los riesgos y beneficios de la detección y tratamiento

El debate actual plantea una diferencia en la reducción del CaCu conferida por el Pap anual en comparación con el Pap trienal. No se encontró evidencia directa que demostrara que el Pap anual lograra mejores resultados que el Pap cada 3 años y se recomendó la detección del CaCu cada 3 años.[15] El Pap anual redujo el riesgo de CaCu en 94% en comparación con 91% cada tres años y se recomendó cada 3 años con menor daño ocasionado por la detección demasiado frecuente, incluidos los sobre-tratamientos, vigilancia y seguimiento de lesiones destinadas a resolverse sin consecuencias clínicas;[16] aunque la mayoría[13] desaconsejan el Pap anual de rutina, la mayoría de mujeres de riesgo promedio de 30 a 65 años porque se ha demostrado que la evaluación con Pap anual cervical no ofrece ninguna ventaja sobre realizada a intervalos de 3 años;[17] incluso se desalentó el desempeño del Pap cervical anual de mujeres inmunocompetentes con antecedentes de pruebas de detección negativas, ya que "existe un ligero aumento del riesgo de CaCu al aumentar el intervalo entre las pruebas", este riesgo se equilibra con el daño potencial del mayor envío a colposcopia como resultado de una infección aparente por VPH que, en la mayoría de mujeres, desaparecerá espontáneamente y es poco probable que progrese a una lesión clínicamente relevante.[13,17]

La diferencia en la reducción del CaCu con diferentes estrategias es reconocer y definir un número preciso, es un reto debido a la ausencia de evidencia directa, las estimaciones varían debido a los diferentes supuestos con respecto a la edad para iniciar el tamizaje, según la edad, método de Pap utilizado (convencional o en base líquida), umbral para la colposcopia, como célula escamosa atípica de importancia indeterminada (ASC-US)/VPH positivo o lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL) y probabilidades de transición separas de lesiones precancerosos a cáncer.[2-6] Como consecuencia, la diferencia reportada en la reducción del CaCu con Pap anual y cada 3 años varía ampliamente 2% (90 frente a 92%) a 10% (81 frente a 91%) y 15% (61 frente a 76%).[13,18,19]

El valor absoluto de la protección que brinda el Pap anual también varía ampliamente (76-92%). Las estimaciones con grandes diferencias en la protección contra el CaCu proporcionan la base para el Pap trienal como punto de referencia para el beneficio, no sólo es difícil definir el valor absoluto de la referencia de Pap anual, sino que es más difícil defenderlo como un umbral rígido dentro de un proceso de detección dinámico.[13]

La detección involucra un equilibrio complejo de beneficios y daños, un punto de referencia para el beneficio de por vida, igualmente se debe establecer un punto de referencia para los daños de por vida, el estándar es el envío a colposcopia ha estado en un umbral citológico de LSIL como punto de referencia del daño, por lo tanto, debe definirse mediante algoritmos clínicos establecidos cuando se aconseja a los médicos que sólo realicen una colposcopia en mujeres con LSIL o lesión mayor (LSIL+). Durante la última década, existen indicaciones para la colposcopia y vigilancia, debido a numerosas combinaciones de pruebas mínimamente anormales, la mayoría de las cuales son malos predictores de HSIL o CaCu subyacente.[2-6,13]

A medida que aumenta la frecuencia de detección, también lo hacen los daños de detección, en gran medida colposcopias y pruebas positivas falsas, pero las interrupciones de la vida conferidas por el proceso de detección, incluida la vigilancia extendida para mujeres con resultados mínimamente anormales, no se miden en su mayoría.[2-6] Los pequeños beneficios obtenidos en términos de protección contra el CaCu se compensan con aumentos relativamente grandes en procedimientos innecesarios, vigilancia excesiva y sobretratamiento; apoyan el Pap trienal en lugar de anual. La controversia debería ser más sobre el beneficio neto de la detección (definido como beneficios con menos daños) en lugar del valor absoluto del beneficio.[13]

Las 4 estrategias de detección recomendadas actualmente y la docena de estrategias basadas en el VPH es identificar aquellas que logran el equilibrio correcto entre beneficios y daños, proporcionando mayor beneficio, existen cambios en curso que pueden cambiar profundamente el paradigma de detección. La vacunación generalizada contra el VPH tiene el potencial de reducir el riesgo de CaCu a tal grado que los intervalos de detección se alargan, minimizando los daños, varias estrategias de detección actuales y potenciales en mujeres vacunadas pueden reducir la incidencia de CaCu en 90% o más de por vida, disminuyendo las colposcopias de por vida a mejor costo,[19] reconocer los beneficios y daños, el juicio sobre el equilibrio óptimo entre los dos puede cambiar dependiendo de las perspectivas y los valores de quienes consideran la evidencia.[2-6,13]

Es interesante qué conclusiones podrían sacar las mujeres si se les informa de manera similar sobre los beneficios y daños de las pruebas de detección del CaCu.

El riesgo de CaCu de por vida no es el mismo con el Pap anual y trienal, las recomendaciones no afectan la práctica clínica, y el riesgo de CaCu está disminuyendo debido a la vacuna contra el VPH y, por lo tanto, una detección menos intensiva se justificará a medida que disminuya el riesgo de CaCu, las nuevas recomendaciones deben reflejar intereses y preferencias de la paciente; los médicos deben implementarlas e informar a sus pacientes que las nuevas recomendaciones no comprometen la protección contra el CaCu en comparación con la práctica anterior (el riesgo de CaCu a intervalos después de un Pap negativo contribuiría en gran medida a motivar la aceptación de las nuevas recomendaciones) [2-6]

Las desventajas de adoptar estrategias de detección diseñadas para disminuir los daños de detección que pueden aumentar el riesgo de CaCu; con el manejo de mujeres con pruebas de VPH-ar positivas y tratamiento NIC-2, para disminuir el exceso de colposcopias, las pautas actuales recomiendan vigilancia, no colposcopia, en mujeres con Pap normal y prueba VPH-ar positiva para evitar el daño obstétrico, las directrices recomiendan diferir el tratamiento en mujeres jóvenes (21-29 años) con NIC-2. La evidencia de tales recomendaciones puede conducir a mayor incidencia de CaCu en mujeres de 25 a 60 años comparando el Co-testing con el Pap convencional solo.[13]

La colposcopia se realizó en todas las pruebas de VPH-ar positivas, y tratamiento en todas las NIC-2, independientemente de la edad; disminuyó significativamente la incidencia de CaCu. Si el objetivo principal de la detección

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Ortiz de la Peña y Carranza, Alejandro; Sam Soto, Selene y Márquez Acosta, Janeth.
Tamizaje para cáncer de cuello uterino, propuestas para mejores beneficios con menores daños. 2020, 13(1): 15-20

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Ortiz de la Peña y Carranza, Alejandro; Sam Soto, Selene y Márquez Acosta, Janeth.
Tamizaje para cáncer de cuello uterino, propuestas para mejores beneficios con menores daños. 2020, 13(1): 15-20

es mantener el nivel más alto de prevención de CaCu que ofrece la detección,[20,21,] aunque las pacientes y médicos consideran que la colposcopia no causa daño se concluyó que la colposcopia y los procedimientos relacionados causan resultados psicológicos adversos, incluyendo ansiedad, angustia y disfunción sexual,[22] siendo la colposcopia factor estresante importante. El diseño y promoción de algoritmos sobre beneficios, daños y costos constituye una detección de CaCu de alto valor.[23]

REFERENCIAS

1. Castle PE, Kinney WK, Xue X, *et al*. Effect of several negative rounds of human papillomavirus and cytology co-testing on safety against cervical cancer: an observational cohort study. *Ann Intern Med.* 2018;168:20-9.
2. Vargas-Hernández VM, Vargas-Aguilar VM, Tovar-Rodríguez JM. Detección Primaria del cáncer cervicouterino. *Cir Cir.* 2015(83)5:448-53.
3. Vargas-Hernández VM, Acosta-Altamirano G, Moreno-Eutimio MA, Vargas-Aguilar MA. Nuevas directrices en la detección oportuna del cáncer cervicouterino. *Cir Cir*. 2014;82:453-459.
4. Vargas-Hernández VM. Screening and Prevention of Cervical Cancer in the World. *J Gynecol Res Obstet.* 2017;3(3):086-092.
5. Vargas-Hernández VM. Estado cambiante del tamizaje en cáncer cervicouterino. *Rev Enf Trac Gen Inf*. ene-dic 2018;11(1-4):4-6.
6. Vargas Hernández VM, Vargas Aguilar VM. Current Screening in Cervical Cancer Arc Cancer Sci Treat. 2018;1(1):103.
7. ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines http://www.asccp.org/consensus-guidelines (Accessed on May 22, 2019).
8. Castle PE, Kinney WK, Xue X, *et al*. Effect of several negative rounds of human papillomavirus and cytology co-testing on safety against cervical cancer: an observational cohort study. *Ann Intern Med.* 2018;168:20-9.
9. Vargas-Hernández VM, Acosta-Altamirano G. Prevención primaria del cáncer cervicouterino. *Cir Cir.* 2012;80:291-301
10. Dorton BJ, Vitonis AF, Feldman S. Comparing cervical cytology and histology among human papillomavirus-vaccinated and -unvaccinated women in an academic colposcopy clinic. *Obstet Gynecol*. 2015;126:785-91.
11. Kinney, Walter K. Perkins, Rebecca B. Sawaya, George F, What Should be Used as the Standard for Cervical Cancer Prevention? *Low Gen Tract Dis.* 2018;22(3):237-241.
12. Wentzensen N, Fetterman B, Castle PE, *et al*. p16/Ki-67 dual stain cytology for detection of cervical precancer in HPV-positive women. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107:djv257.
13. Garland SM, Giuliano A, Brotherton J, Moscicki AB, Stanley M, Kaufmann AM, Bhatla N, Sankaranarayanan R, Palefsky JM, de Sanjose S; IPVS. IPVS statement moving towards elimination of cervical cancer as a public health problem. *Papillomavirus Res*. 2018 Jun;5:87-88. doi: 10.1016/j.pvr.2018.02.003. Epub 2018 Feb 27. PMID: 29499389; PMCID: PMC5887016.
14. Silver MI, Gage JC, Schiffman M, *et al*. Clinical outcomes after conservative management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 (CIN2) in women ages 21–39 years. *Cancer Prev Res (Phila)* 2018;11:165-70.
15. USPSTF. Final Recommendation Statement: Cervical Cancer: Screening. U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Available at: https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/cervical-cancer-screening1. Accessed February 1, 2018.
16. USPSTF. Final Update Summary: Cervical Cancer: Screening. U.S. Preventive Services Task Force. September 2012. [Internet]. Available at: https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/cervical-cancer-screening. Accessed February 28, 2018.
17. ASCCP. Choosing Wisely, an Initiative of the American Board of Internal Medicine Foundation. [Internet]. Available at: http://www.choosingwisely.org. Accessed February 28, 2018.
18. Kim JJ, Campos NG, Sy S, *et al*. Inefficiencies and high-value improvements in U.S. cervical cancer screening practice: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med.* 2015;163:589-97.
19. Kim JJ, Burger EA, Sy S, et al. Optimal cervical cancer screening in women vaccinated against human papillomavirus. *J Natl Cancer Inst*. 2016;109.
20. Sawaya GF, Kulasingam S, Denberg TD, *et al*; Clinical Guidelines Committee of American College of Physicians. Cervical cancer screening in average-risk women: best practice advice from the clinical guidelines committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2015;162:851-9.
21. Sawaya GF, Kuppermann M. Identifying a “range of reasonable options” for cervical cancer screening. *Obstet Gynecol*. 2015;125:308-10.
22. O’Connor M, Gallagher P, Waller J, *et al*. Adverse psychological outcomes following colposcopy and related procedures: a systematic review. *BJOG*. 2016;123:24-38.
23. Einstein MH Human papillomavirus testing of the cervix: Management of abnormal results. Literature review current through: Nov 2019. This topic last updated: Jun 17, 2019.

ARTÍCULO ORIGINAL

Hallazgos colposcópicos en la mujer embarazada

Noemí Marcelo Romero, Marbella Leyva Delgado, Juan Pablo Barba Martín, M. Ramos Ramos, C. Duarte Martínez, José Luis López Velázquez*

RESUMEN

ANTECEDENTES. El cáncer de cuello de útero es el cáncer ginecológico más comúnmente encontrado durante el embarazo, con incidencia de 1.6 a 10.6/10000 embarazos; 3% de los casos se diagnostican durante el embarazo, y se estima que entre 1-5% de las citologías cervicales durante el embarazo son anormales. La colposcopia y la citología se efectúan durante el embarazo, con el objetivo de descartar invasión que requiera un manejo oncológico especializado. **OBJETIVO**. Identificar los principales cambios colposcópicos que se presentan en mujeres embarazadas. **MATERIAL Y MÉTODOS**. Estudio prospectivo, transversal y clínico, realizado de abril de 2018 a julio de 2018. **RESULTADOS**. Se realizó citología y prueba de VPH con técnica de reacción en cadena de la polimerasa, en pacientes mayores de 30 años y colposcopia a 27 pacientes embarazadas, que presentaron los siguientes hallazgos colposcópicos: cuello uterino congestivo (100%), eversión glandular (74%) y cervicovaginitis (33%), entre otros. Los resultados de la citología y prueba de VPH en 100% de las pacientes fueron negativos. **CONCLUSIONES**. La realización de la colposcopia durante el embarazo requiere experiencia, los cambios fisiológicos que se presentan en esta etapa pueden ser confundidos con lesiones premalignas, maligna o inclusive cáncer; la colposcopia cuando está indicada se puede realizar con toda seguridad en el embarazo.

Palabras clave: colposcopia, embarazo, virus de papiloma humano, lesión intraepitelial, cáncer de cuello de útero.

ABSTRACT

BACKGROUND. Cervical cancer is the most common gynecological cancer found during pregnancy, with an incidence of 1.6 to 10.6 / 10,000 pregnancies; 3% of cases are diagnosed during pregnancy, and it is estimated that 1-5% of cervical smears during pregnancy are abnormal. Colposcopy and cytology are performed during pregnancy, in order to rule out invasion that requires specialized oncological management. **OBJECTIVE.** To identify the main colposcopic changes that occur in pregnant women. **MATERIAL AND METHODS.** prospective, cross-sectional and clinical study, carried out from April 2018 to July 2018. **RESULTS.** Cytology and HPV test with polymerase chain reaction technique were performed in patients older than 30 years and colposcopy in 27 patients. pregnant women, who presented the following colposcopic findings: congestive cervix (100%), glandular eversion (74%), and cervicovaginitis (33%), among others. The results of the cytology and HPV test in 100% of the patients were negative. **CONCLUSIONS**. The performance of colposcopy during pregnancy requires experience, the physiological changes that occur at this stage can be confused with premalignant lesions, malignant or even cancer;

* Clínica de Colposcopia del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

Marcelo Romero, Noemí; Leyva Delgado, Marbella; Barba Martín, Juan Pablo; Ramos Ramos, M.; Duarte Martínez, C. y López Velázquez, José Luis. Hallazgos colposcópicos en la mujer embarazada. 2020, 13(1): 21-25

colposcopy when indicated can be performed safely in pregnancy.

Key words: colposcopy, pregnancy, human papilloma virus, intraepithelial lesion, cervical cancer.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello de útero es un problema de salud pública que se puede prevenir, es la segunda causa de cáncer más común en México y la tercera a nivel mundial. Constituyó 9% (529 800) del total de nuevos casos de cáncer y 8% (275 100) de muertes en mujeres por cáncer en 2008. Afecta a mujeres con nivel socioeconómico y cultural bajo, es más común en países emergentes donde ocurren 85% de casos.[1] La prevalencia de virus del papiloma humano (VPH) en el tracto genital inferior es comparable en mujeres embarazadas o no embarazadas, en 20 a 30%.[2] Se ha informado que la incidencia de citologías cervicales anormales e infecciones por VPH es de 5-8% durante el embarazo y en no embarazadas.[3] La prueba de VPH cuando es positiva implica riesgo porque aumenta 100 veces el riesgo de desarrollar lesiones escamosas intraepiteliales de bajo y alto grado (LSIL/HSIL) incluso CaCu,[4] (figuras 1-5). El tamizaje con citología muestra una relación costo-efectividad favorable al reducir el impacto de incidencia y mortalidad por CaCu, comparándose con mujeres sin programas de tamizaje. Las indicaciones para los intervalos del tamizaje durante el embarazo son las mismas que para las mujeres no embarazadas de acuerdo con la edad.[5] La colposcopia es un medio poco empleado durante el embarazo. La colposcopia y citología pueden efectuarse durante el embarazo si están indicadas;[6] 30% de mujeres diagnosticadas con CaCu están en edad fértil y 3% del CaCu se diagnostica durante el embarazo. Esta incidencia aumentada de cáncer de cuello uterino durante el embarazo se debe al mejor control prenatal actual;[7] durante el embarazo se presentan algunos cambios fisiológicos en el cuello uterino.[8]

Objetivo: Identificar los principales cambios colposcópicos que se presentan en pacientes embarazadas. **Material y Métodos:** Estudio prospectivo, transversal y clínico, realizado en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, de abril de 2018 a julio de 2018. **Resultados:** Se estudiaron 27 pacientes durante el periodo del 09 de abril de 2018 al 13 de julio de 2018. Dentro de los hallazgos colposcópicos que se observaron, de manera general, el más frecuente fue cuello uterino congestivo 100% (n=27), eversión glandular 74% (n=20), cervicovaginitis 33% (n=9), condilomatosis vulvar 11% (n=3), hiperplasia poliquística 11% (n=3), hiperplasia polipoidea 4% (n=1), quiste sebáceo 4% (n=1), molusco contagioso 4% (n=1), verrugas vulgares 4% (n=1), papilomatosis vulvar 4% (n=1) y zona de transformación congénita 4% (n=1) (ver tabla 1 y gráfica 1).

Por trimestre los hallazgos que se encontraron fueron los siguientes: primer trimestre, cuello uterino congestivo 100% (n=4), eversión glandular 50% (n=2), cervicovaginitis 50% (n=2), papilomatosis vulvar 25% (n=1) y molusco contagioso 25% (n=1) (ver tabla 2 y gráfica); segundo trimestre, cérvix congestivo 100% (n=5), cervicovaginitis 60% (n=3) y eversión glandular 40% (n=2) (ver tabla 3 y gráfica 3). En el tercer trimestre ver tabla 4 y gráfica 4.

A las 27 pacientes se les hizo toma de citología y 100% se reportaron negativas (ver tabla 5 y gráfica 5). En las 18 pacientes ≥ 30 años se realizó toma de la prueba de VPH, por PCR y todas resultaron negativas (100%) (ver tabla 6 y gráfica 6).

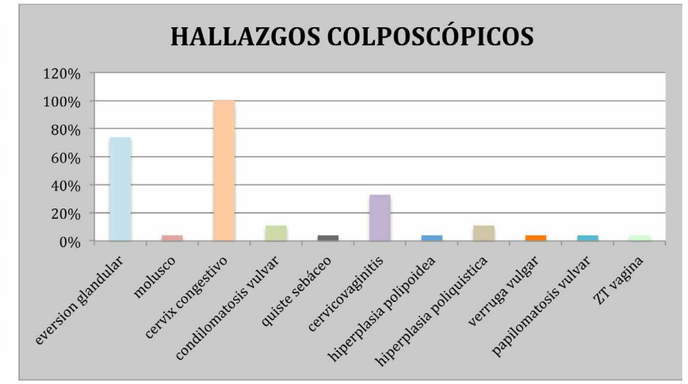
CONCLUSIONES

La colposcopia en el embarazo tiene indicaciones precisas, y crea angustia en las madres y el médico, pues pueden presentarse complicaciones secundarias; este estudio se realiza por personal experimentado, ya que la presencia de cambios fisiológicos simula lesiones premalignas o malignas y su uso es para descartar invasión si existe sospecha clínica.

Marcelo Romero, Noemí; Leyva Delgado, Marbella; Barba Martín, Juan Pablo; Ramos Ramos, M.; Duarte Martínez, C. y López Velázquez, José Luis. Hallazgos colposcópicos en la mujer embarazada. 2020, 13(1): 21-25

Hallazgos Colp.	%
Eversion glandular	74%
Molusco Contagioso	4%
Cuello uterino Congestivo	100%
Condilomatosis Vulvar	11%
Quiste sebáceo	4%
Cervicovaginitis	33%
Hiperplasia polipoidea	4%
Hiperplasia poliquistica	11%
Verruga vulgar	4%
Papilomatosis vulvar	4%
ZT vagina	4%

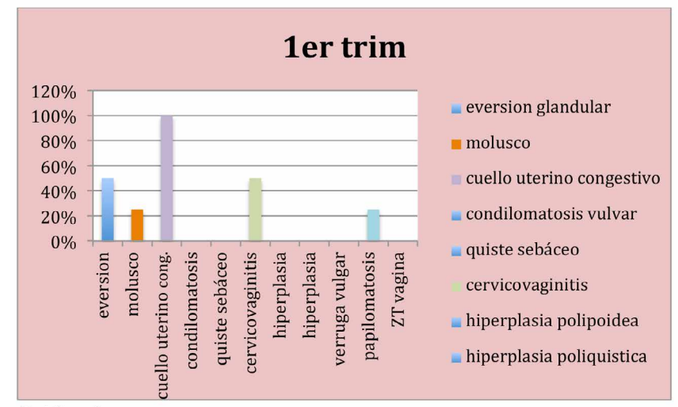
Tabla 1



Gráfica 1

Hallazgos colposcópicos 1er trim	
Eversion glandular	50%
Molusco contagioso	25%
Cuello uterino congestivo	100%
Cervicovaginitis	50%
Papilomatosis vulvar	25%

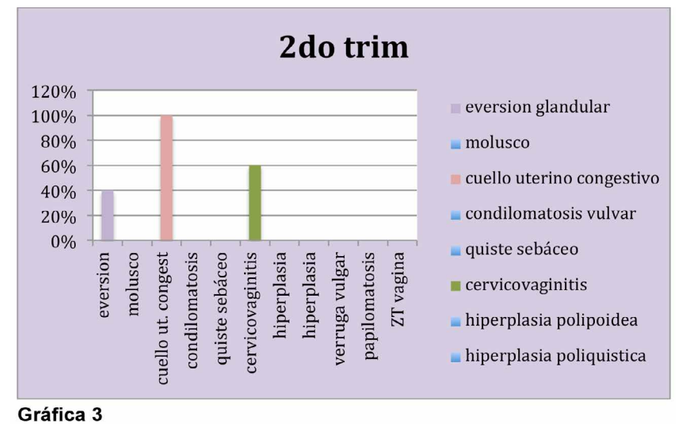
Tabla 2



Gráfica 2

Hallazgos colposcop. 2do trim	
eversion glandular	40%
cuello uterino congestivo	100%
cervicovaginitis	60%

Tabla 3

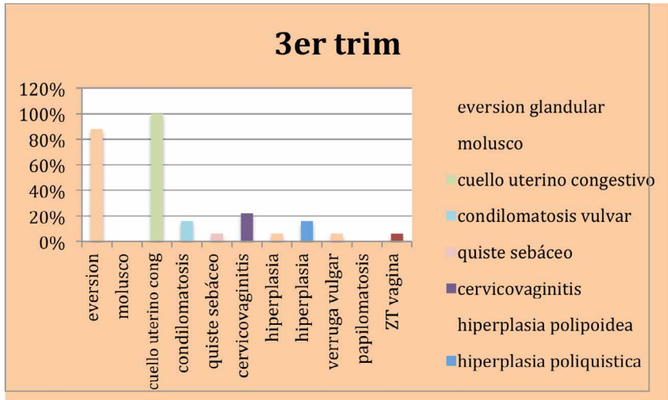


Gráfica 3

Marcelo Romero, Noemí; Leyva Delgado, Marbella; Barba Martín, Juan Pablo; Ramos Ramos, M.; Duarte Martínez, C. y López Velázquez, José Luis. Hallazgos colposcópicos en la mujer embarazada. 2020, 13(1): 21-25

Hallazgos colposcop. 3er trim	
Eversion glandular	88%
Molusco contagioso	
Cuello uterino congestivo	100%
Condilomatosis vulvar	16%
Quiste sebáceo	6%
Cervicovaginitis	22%
Hiperplasia polipoidea	6%
Hiperplasia poliquistica	16%
Verruga vulgar	6%
ZT vagina	6%

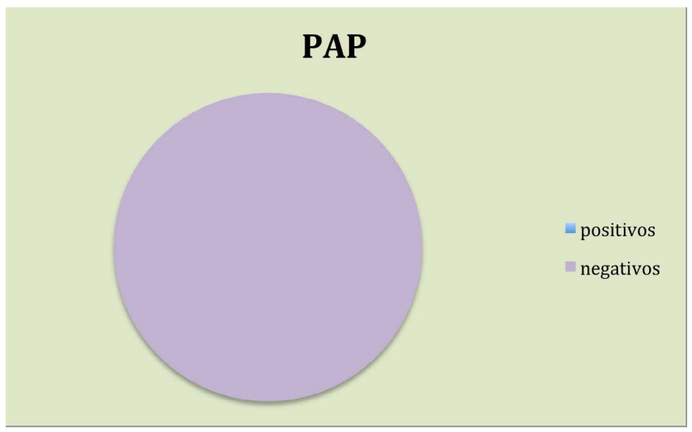
Tabla 4



Gráfica 4

PAP	
positivos	negativos
0%	100%

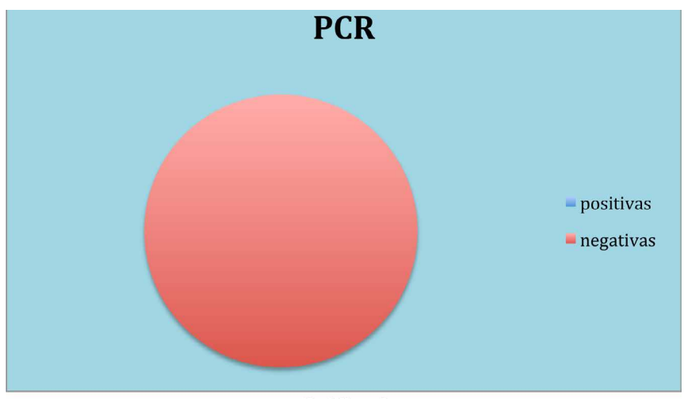
Tabla 5



Gráfica 5

PCR	
positivas	negativas
0%	100%

Tabla 6



Gráfica 6

Marcelo Romero, Noemí; Leyva Delgado, Marbella; Barba Martín, Juan Pablo; Ramos Ramos, M.; Duarte Martínez, C. y López Velázquez, José Luis. Hallazgos colposcópicos en la mujer embarazada. 2020, 13(1): 21-25

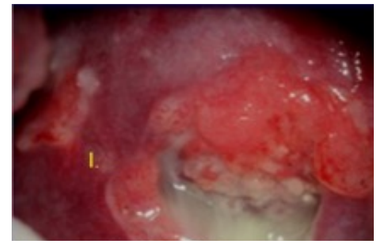


Fig. 1. Áreas de decidualización con alteración vascular que semejan vasos atípicos.

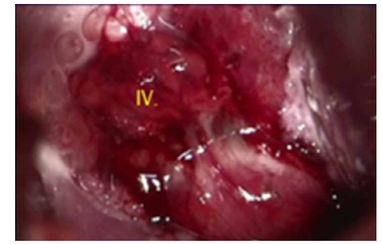


Fig. 2. Zona de ectropión (IV).

Fig. 3. Signo de Chadwick (II) Zona de ectropión (III).

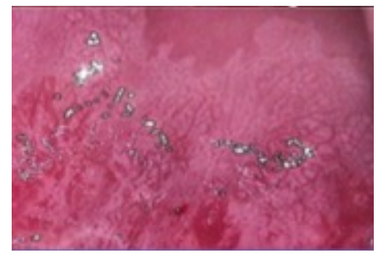


Fig. 4. Zona de Metaplasa temprana con alteraciones vasculares que semejan mosaico y puntilleo grueso.

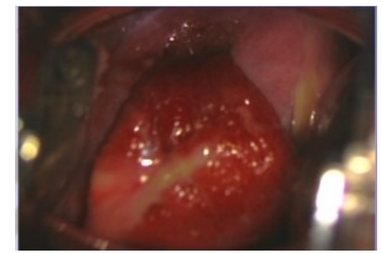


Fig. 5. Pólipo.

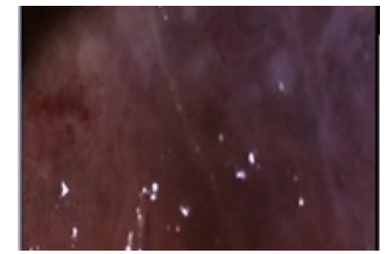


Fig. 6. Hiperplasia poliquística.

REFERENCIAS

1. Guía de práctica clínica: Tratamiento del cáncer cervicouterino en segundo y tercer nivel de atención. *CENETEC*. 2017.
2. Muller Carolyn, Smith Harriet. Cervical Neoplasia Complicating Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2005; 32:533-46.
3. Stefanie Schuster, Elmar Joura and Petra Kohlberger. Natural History of Squamous Intraepithelial Lesions in Pregnancy and Mode of Delivery. *Anticancer Research.* 38: 2439-2442 (2018).
4. A Frega, A Verrone, F Manzara, M Schimberni, A. Catalano, G.N. Milazzo, R. Marziani, G. Cozza, P. Bianchi, D. French, F Sesti, D. Caserta. Expression of E6/E7 HPV-DNA, HPV-mRNA and colposcopic features in management of CIN2/3 during pregnancy. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2016; 20: 4236-4242
5. Aranda Flores, Carlos y López Granlel Carlos. Cáncer cervicouerino y embarazo. *Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, A.C.* Abril, 2010.
6. Vázquez Pérez, Brenda Angélica, Coronel Cruz, Fausto Moisés, Iniesta Mejía, Antonio y Vázquez López, Alfonso Alejandro. Hallazgos colposcópicos en embarazadas con sintomatología cervicovaginal. *Asociación Médica, Centro Médico ABC*, Vol. 54, Núm. 3 Jul-Sep 2009, pp. 148-155.
7. Bárbara S. Apgar, Gregory L. Brotzman, Mark Spitzer. Colposcopia principios y práctica. *Manual y atlas integrados*. 2009 Elsevier España.
8. César A. González, Abelardo Salas Guerra y Rodolfo Arroyo Llano. Conducta del Cuello Uterino Durante el Embarazo, Parto y Puerperio. *Ginecol Obstet Mex.* 2010;78(2):121-127.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Infección por el virus del papiloma humano: avances en la prevención y tratamiento

Víctor Manuel Vargas Hernández*, Gustavo Acosta Altamirano*, Serafín Romero Hernández* Víctor Manuel Vargas Aguilar*

RESUMEN

El virus del papiloma humano (VPH) se transmite principalmente a través del contacto sexual y la mayoría de las personas se infectan después del inicio de la actividad sexual; el cáncer del cuello uterino (CaCu) es causado por la infección adquirida sexualmente con ciertos genotipos de VPH; los dos genotipos de VPH-16 y 18 causan 70% de lesiones precancerosas cervicales y CaCu; existe evidencia de la vinculación del VPH con cánceres de ano, vulva, vagina, pene y orofaringe; existen avances en vacunas profilácticas y terapéuticas, tratamientos contra VPH eficaces, pero se necesitan vacunas contra el VPH menos costosas, para aumentar la cobertura; además de la vacunación, varios enfoques terapéuticos también se están volviendo populares hoy en día para contrarrestar el VPH, y si se administran en conjunto con vacunas, la enfermedad se puede combatir de una mejor manera; para complementar la terapia convencional, el diseño de las vacunas terapéuticas puede ofrecer beneficios con la eliminación de la etapa más temprana de la infección, es posible, tales vacunas prometen reducir el sufrimiento y costo del tratamiento para las lesiones precancerosas. La vacunación contra el VPH ha demostrado ser un hito en la historia de la prevención del cáncer. La incidencia de CaCu inducido por VPH se reducirá drásticamente si se inmuniza a las adolescentes, y es la prioridad mundial; principalmente donde es imposible la detección de lesiones precancerosas en una etapa temprana, la implementación de la vacunación universal es beneficiosa, especialmente en mujeres, la vacunación en varones homosexuales es de la mayor relevancia en lo que respecta a la prevención del VPH, evaluar la orientación sexual en cada hombre es difícil y la vacunación universal masculina es esencial. Con el uso de la vacunación eficaz y la aplicación de potentes terapias se espera la eliminación efectiva de la enfermedad, es necesario que las autoridades de salud pública sigan siendo proactivas y, al mismo tiempo, también se necesitarán métodos innovadores para financiar la introducción de la vacuna contra el VPH y avanzar en el desarrollo de terapias potentes.

Palabras clave: virus del papiloma humano, verrugas anogenitales, lesiones precancerosas, cáncer del cuello uterino, vacunas, infecciones de transmisión sexual, tratamiento, tamizaje.

ABSTRACT

The human papilloma virus (HPV) is transmitted mainly through sexual contact, and most people become infected after the start of sexual activity; Cervical cancer is caused by sexually acquired infection with certain HPV genotypes; the two HPV-16 and 18 genotypes cause 70% of precancerous cervical lesions and cervical cancer; there is evidence of the association of HPV with cancers of the anus, vulva, vagina, penis and oropharynx; There are advances in prophylactic and therapeutic vaccines, effective HPV treatments; But, less expensive HPV vaccines are needed to increase coverage; In addition to vaccination, various therapeutic approaches are also becoming popular today to counteract HPV, and if administered in conjunction with vaccines, the disease can be better combated; To complement conventional therapy, the design of therapeutic vaccines may offer benefits with elimination of the earliest stage of infection possible, such vaccines promise to reduce the suffering and cost of treatment for precancerous lesions. Vaccination against HPV has proven to be a milestone in the history of cancer prevention. The incidence of HPV-induced cervical cancer, will be dramatically reduced if adolescent girls are immunized, and is the global priority; mainly where the detection of precancerous lesions at an early stage is impossible, the implementation of universal vaccination is beneficial, especially in women, vaccination in homosexual men is of the greatest relevance in terms of HPV prevention, assessing orientation Sexual intercourse in every man is difficult and universal male vaccination is essential. With the use of effective vaccination and the application of powerful therapies, the effective elimination of the disease is expected, public health authorities need to remain proactive, and at the same time, innovative methods will also be needed to finance the introduction of HPV vaccine and advance the development of powerful therapies.

Keywords: human papilloma virus, anogenital warts, precancerous lesions, cervical cancer, vaccines, sexually transmitted infections, treatment, screening.

* Colegiados y profesores de COMEGIC, A.C. Correspondencia: Víctor Manuel Vargas Hernández.

Insurgentes Sur 605-1403, Nápoles, 03810, Ciudad de México, México. Tel. 55746647.

Correo electrónico: vvargashernandez@yahoo.com.mx.

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Acosta Altamirano, Gustavo; Romero Hernández, Serafín y Vargas Aguilar, Víctor Manuel. Infección por el virus del papiloma humano: avances en la prevención y tratamiento. 2020, 13(1): 26-49

INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano (VPH) es la infección de transmisión sexual (ITS) transitoria más frecuente a nivel mundial, se han desarrollado vacunas y pruebas de VPH para su detección, el VPH causa verrugas anogenitales, algunas dermatosis y VPH de alto riesgo (VPH-ar), diversos cánceres.[1,2] La vacunación contra VPH es una prioridad de salud pública, especialmente en la población blanco, para prevenir la infección por VPH, lesiones precancerosas de diferentes cánceres del tracto genital inferior (TGI) y orofaríngeo, principalmente, el cáncer de cuello uterino (CaCu). La vacunación contra el VPH debe ser universal para reducir gradualmente la incidencia de infección por VPH. El CaCu es el segundo cáncer más común en países emergentes, con un estimado de 570 000 casos nuevos en 2018 (84% de los casos nuevos en todo el mundo). En 2018, más de 311 000 mujeres murieron de CaCu y más de 85% de estas muertes ocurren en países emergentes o de bajos y medianos ingresos. El control integral del CaCu incluye la prevención primaria (vacunación contra el VPH), prevención secundaria (detección y tratamiento de lesiones precancerosas), prevención terciaria (diagnóstico y tratamiento del cáncer cervical invasivo) y cuidados paliativos.

La familia *Papillomaviridae* comprende alrededor de 200 genotipos de VPH que se han aislado de diversas verrugas muco-cutáneas, papilomatosis respiratoria recurrente (PRR), lesiones precancerosas y cánceres; su prevalencia y distribución de genotipos de VPH difieren según la región geográfica para el desarrollo de CaCu y tipos histopatológicos; el CaCu tiene una tasa de mortalidad (TM) y morbilidad en países emergentes,[3] donde es el segundo cáncer más común de muertes anualmente en el mundo. Los VPH de alto riesgo (VPH-ar) son la causa necesaria e importante para el desarrollo de CaCu. La vacunación contra el VPH es preventiva, donde la proteína tardía L1 (proteína viral de la cápside principal), no es eficaz para el tratamiento de las infecciones por VPH o lesiones asociadas controlan los cánceres asociados a VPH; las partículas similares a virus (VLP) recombinante se producen a través de la expresión heteróloga de la proteína de la cápside principal L1 en células de levadura o insectos, las VLP son similares a los viriones

naturales de VPH con el potencial para inducir anticuerpos con el desarrollo de técnica de desmontaje y reensamblaje de VLPs, mejoran la estabilidad de los VLPs. Las vacunas actuales contra el VPH son capaces de prevenir infecciones persistentes del VPH o lesiones precancerosas.[5,6] Una vez establecida la infección por VPH como causa principal de cáncer, la genotipificación con pruebas de VPH-ar y la vacunación contra VPH, son estrategias eficaces para el control de los cánceres asociados a VPH-ar. Las vacunas contra VPH brindan seguridad a largo plazo y protección efectiva contra genotipos de VPH específicos, se recomiendan en hombres y mujeres adolescentes, desde su introducción, se redujo la prevalencia de cánceres asociados a VPH, sin eventos adversos graves.[4]

Las vacunas profilácticas contra el VPH, Cervarix (bivalente) protegen contra genotipos causantes de adenocarcinoma, incluidos el VPH-16, 18 y en forma cruzada a VPH-31, 33 y 45 por 6.4 años, Gardasil (cuadrivalente) protege contra verrugas genitales, papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) y carcinomas de células escamosas (SCC), incluye genotipos VPH-6,11,16,18 y 31, durante 5 años. A pesar de estos éxitos, en países emergentes su administración es limitada o inexistente, por el alto costo y número de dosis,[7] no se recomienda en mujeres embarazadas; además, se requieren vacunas preventivas y terapéuticas más amplias y con mejor perfil de seguridad.

Las vacunas quiméricas, multivalentes comestibles, basadas en polímeros biodegradables y muco-adhesivas, y varios vectores virales que albergan vacunas recombinantes de ADN del VPH se están desarrollando para mayor inmunogenicidad que las vacunas actuales, se están evaluando tecnologías de inmunización sin agujas, uso de pistola de aire comprimido, de genes y microagujas para la prevención de los cánceres asociados a VPH. La inmunogenicidad y seguridad de las vacunas producen mejoramiento en los niveles de anticuerpos específicos para VPH-16 y 18.[8] La vacunación contra VPH debe incluirse en los programas de vacunación infantil.

ENFERMEDADES ASOCIADAS AL VPH

Los VPH pertenecen a una gran familia de virus de ADN circulares pequeños, de 7.9-8kpb, sin envoltura rodeados por una cápside icosaédrica de proteína compuesta principalmente por la proteína L1 altamente inmunogénica y menor contribución de L2. El virus es la causa de la proliferación de células epiteliales escamosas, o verrugas comunes, en áreas del cuerpo como manos, pies, anogenitales de hombres y mujeres. El ciclo de vida de VPH se divide en cinco fases. La infección y el desprendimiento posterior es la primera fase en la que existe afección de células basales. El mantenimiento genómico es la segunda fase durante la cual se da la expresión de proteínas tempranas E1 y E2 del VPH; le sigue la fase proliferativa donde existe una expresión de algunas otras proteínas tempranas como E6 y E7. El ciclo celular progresa después de ser estimulado por estas oncoproteínas. Posteriormente, existe síntesis del VPH, que es la cuarta fase durante la cual la expresión de proteínas virales tardías, L1 y L2, el VPH está envuelto en la capa epitelial bajo la influencia de las proteínas tardías/estructurales, durante el desprendimiento de las células muertas en la capa epitelial estratificada.[4]

Los VPH con diferente potencial oncogénico se han asignado a tres grupos principales: de genotipos de alto riesgo, intermedio y bajo riesgo. Los genotipos de alto riesgo incluyen VPH-16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68,73 y 82; de riesgo intermedio VPH-26,53 y 66; y bajo riesgo VPH-6,11,40,42,43,44,54,61,70, 72 y 81. Entre estos genotipos, 70% de CaCu resulta de infecciones de genotipo VPH-16 y 18; pero múltiples genotipos de VPH infectan a mujeres, quienes pueden desarrollar infecciones de VPH persistentes y CaCu. También existe la participación de VPH-33 y 45 en SCC y adenocarcinoma, respectivamente. Los virus de VPH-ar y de bajo riesgo son responsables de causar verrugas (anogenitales) y lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL), respectivamente.[4]

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Acosta Altamirano, Gustavo; Romero Hernández, Serafín y Vargas Aguilar, Víctor Manuel. Infección por el virus del papiloma humano: avances en la prevención y tratamiento. 2020, 13(1): 26-49

El VPH es responsable de las tendencias del aumento de la tasa de carcinoma orofaríngeo. El ácido Nucléico viral es detectable con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La participación del VPH en el carcinoma orofaríngeo ha aumentado considerablemente durante este siglo,[4,10] la mayoría de las infecciones por VPH producen citologías o prueba de Papanicolaou (Pap) levemente anormal y pocas infecciones de VPH conducen a CaCu. El VPH, además de causar CaCu y otros cánceres, como cáncer de vulva, vagina, pene o ano, cáncer orofaríngeo, incluida la garganta, base de la lengua y amígdalas; las infecciones por VPH desaparecen dentro de 1 a 2 años, pero si varios genotipos de VPH infectan a la persona, los VPH persisten y provocan cánceres en varias partes del cuerpo. La prevención de CaCu se basa en la principal estrategia; vacunación contra el VPH y prueba de VPH-ar, para la detección de poblaciones en riesgo para reducir los cánceres relacionados con VPH.

Entre los genotipos VPH-6 y 11 causan PRR y la mayoría de las verrugas anogenitales, mientras que VPH-16 y 18 son responsables de 70% de CaCu. Para prevenir la infección por VPH altamente transmisible, la vacunación protege 90% las infecciones persistentes por VPH, incluso 5 años después de la vacunación; las vacunas son VLP libres de ADN no infecciosas se administran tres dosis a intervalos de 6 meses para producir títulos de anticuerpos séricos altos;[4] sin embargo, una dosis de la vacuna contra VPH tiene una eficacia comparable a dos o tres dosis para prevenir las lesiones precancerosas; en mujeres a edad temprana, cuando la mayoría no ha estado expuesta a VPH, una dosis de la vacuna contra VPH puede ser suficiente para la protección, especialmente en países emergentes, donde actualmente tienen altas tasas de CaCu; sin programas de vacunación universal o de detección hasta que las recomendaciones cambien, se debe asegurar completar la vacunación de dos dosis actualmente en vigencia para una mejor protección. La vacunación es clave hacia la eliminación del CaCu como un problema de salud pública, junto con el tamizaje basado en la prueba de VPH-ar, para el diagnóstico, tratamiento temprano y cuidados paliativos. La vacuna contra VPH se ofrece de forma gratuita en el Programa Nacional de Vacunación a niñas y niños a la edad de 12 a 13 años.

La vacunación de niñas adolescentes antes del inicio de la vida sexual activa (IVSA) resultó en mejor protección y prevención de CaCu asociados con infecciones persistentes VPH; principalmente con la vacuna con adyuvante AS04.[4] La eficacia clínica de la vacuna bivalente (VPH-16 y 18), cuadrivalente (VPH-6,11, 16 y 18) y nonavalente (VPH-6,11,16,18,31,33,33,45,52 y 58) son comparables en la disminución de la morbilidad y mortalidad por CaCu resultantes de VPH-ar.[11] La vacuna con el adyuvante AS04, cuando se administró en un programa de una dosis a niñas adolescentes de 9 a 14 años la inmunogenicidad y seguridad, fue clínicamente aceptable comparada con un programa de vacunas de tres dosis para mujeres de 15 a 25 años.[12] Se evaluó la vacuna adyuvante con AS04, redujo eficazmente la infección por VPH-16/18, brindó protección cruzada contra algunos genotipos de VPH que causan verrugas anogenitales y están protegidos contra la infección oral, vulva y anal del VPH, independientemente de la edad, ubicación geográfica o práctica sexual;[13] la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de la vacuna adyuvante con AS04 en mujeres mayores de 25 años (que oscilan entre 26 y 35 años, entre 36 y 45 años y ≥ 46 años). Las mujeres que recibieron hidróxido de aluminio, la vacuna contra el VPH-16/18 fue efectiva en todos los grupos de edad con protección contra las lesiones asociadas a VPH como la neoplasia intraepitelial cervical grado 1 o lesión mayor NIC-1+ y Pap anomal, independientemente del genotipo de VPH infectante, esta vacuna es confiable y efectiva contra infecciones por VPH.[4,14] Las inmunizaciones

con la vacuna adyuvante con AS04 no promueven la enfermedad autoinmune.[15]

La inflamación local crónica, sola o como resultado de una infección oral por VPH, puede jugar un papel importante en la etiología de SCC de cabeza y cuello;[4] un nivel de conocimiento alto sobre los factores de riesgo (FR) y modos de transmisión de la enfermedad, no influyen en su éxito,[17] los beneficios y daños a la salud, costos de la vacunación bivalente, cuadrivalente o nonavalente.[18] Una mayor conciencia de los riesgos para la salud de la infección por VPH, como el CaCu y verrugas anogenitales que resultan de la educación y las autoevaluaciones, es componente importante en la detección y el diagnóstico de infecciones iniciales y casos avanzados de cánceres asociados a VPH.[19]

DESARROLLO DE VACUNAS PROFILÁCTICAS Y TERAPÉUTICAS CONTRA EL VPH

Las vacunas terapéuticas contra VPH se clasifican en nanopartículas, bacterias, vectores vivos (bacterianos y virales), ácido nucleico (ADN y ARN), proteínas, péptidos, células (células autólogas transducidas basadas en citoquinas y células dendríticas).[4] Las respuestas de los linfocitos T citotóxicos (CTL, por sus siglas en inglés) fueron provocadas por las vacunas terapéuticas contra los productos E1, E2, E5, E6 y E7 del gene viral temprano de VPH. Las vacunas terapéuticas dirigidas a E6 y E7 (proteínas tempranas codificadas por VPH) son comunes porque estas proteínas se producen en todas las células infectadas con VPH y son vitales para células cancerosas;[20] en el desarrollo de vacunas de VPH profilácticas y terapéuticas no convencionales de nueva generación dirigidas a las proteínas de la cápside o al genoma mediante ingeniería genética y tecnología de ADN recombinante. Las vacunas profilácticas son seguras,[4-21] existe aumento de la inmunidad mediada por células por las vacunas basadas en células T en contraste con las vacunas profilácticas (que ayudan a generar anticuerpos neutralizantes).[22] En la actualidad, el periodo de protección (especialmente la cruzada), las deficiencias de las vacunas VLP, con menos estabilidad térmica, falta de eficacia terapéutica, costo, etc., deben superarse.[23]

Vacunas de subunidad a base de proteínas
Estos incluyen productos de subunidad o subvirión que inducen inmunidad protectora. Las vacunas de proteína de fusión PD-E7 comprenden una proteína E7 de VPH-16 mutada unida a los primeros 108 aminoácidos de *la* proteína D (PD) de *Haemophilus influenzae*, adyuvada con AS02B. Los pacientes vacunados con NIC de VPH-ar positivos tienen respuestas significativas de IgG específicas para E7 y PD contra la neoplasia anal.[4] La lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL), CaCu, PRR, NIC en infecciones por VPH-16 y 18. La depuración del VPH fue varias veces mayor.[4]

Vacunas basadas en péptidos
Se ha realizado la caracterización de varios epítopos específicos para los péptidos MHC de clase I humanos (HLA-A2), la respuesta inmunitaria mediada por células se genera al inmunizar con un péptido que porta epítopos de origen E6 o E7. [4]

Vacunas basadas en epítopos
Un enfoque tradicional implica la atenuación de un patógeno por el subcultivo, que es un proceso largo y tedioso que dura 15 años, y la seguridad de estas vacunas es preocupante. La bioinformática permite la optimización de los beneficios para la salud. La predicción de epítopos de células T y B ha sido el foco principal de la inmunoinformática, la investigación de vacunas se ha entrado en una nueva era, y diseño de vacunas.[4]

Una predicción para las 16 variantes principales de epítopos (V1-V16) en la proteína L1 de longitud completa del VPH-16 y la evaluación de la inmunogenicidad de estas variantes y las construcciones de vacunas de ADN de referencia para diseñar una vacuna de subunidad contra el VPH. Se identificaron oncoproteínas E6 y E7 como candidatos ideales para vacunas terapéuticas contra la infección por VPH-16. Un total de 81 epítopos de CTL en E6 y E7 de VPH-16. Entre 20 grupos de epítopos en E6 de VPH-16 generados, el grupo que contenía la mayoría de epítopos (10 epítopos) podría usarse para vacunar a más de 50% de todas las personas mundialmente;[4] se supone que el uso de esta proteína multi-epítope es un enfoque prometedor para diseñar una potente vacuna terapéutica contra los tumores inducidos por el VPH, tiene el potencial de ser utilizado para el desarrollo de vacunas terapéuticas contra el cáncer. Existe la presencia de mayor número de epítopos en la región de L1 que se conserva y dichas regiones son los principales objetivos de los anticuerpos (tipos neutralizantes), en lo que respecta al diseño de vacunas, un mejor objetivo es la proteína L1 en comparación con L2.[25] Los péptidos predichos se pueden probar tanto *in vitro* como *in vivo* para verificar su efectividad en desencadenar una respuesta inmunitaria.[4]

Vacunas recombinantes
Virus adenoasociado recombinante (rAAV)
La inmunización intranasal contra VPH-16 con el adenovirus asociado recombinante (rAAV) tipo 5 que codifica la proteína de la cápside principal L1 del VPH-16 mostró que una dosis única de esta vacuna sin un adyuvante era suficiente para obtener títulos elevados de anticuerpos en mucosas de vagina y anticuerpos séricos específicos de L1. Un gen E6/E7 de VPH-16 mutado, cuyo producto no es oncogénico, se clonó en un vector adenoviral, y el vector provocó una respuesta inmunitaria que incrementó la eliminación del cáncer de HPV establecido *in vivo*[4].

Vacuna recombinante contra el sarampión (MV)
Una vacuna que expresa la proteína de la cápside L1 de VPH-16 y que fue diseñada para proteger contra la infección por VPH-16 reveló que el virus de la sarampión es un vehículo valioso para el desarrollo de vacunas económicas y eficaces; la administraron de una cepa MV Edmonston-Zagreb (rMVEZ) atenuada en vivo como un vector viral portador de genes heterólogos que codificaban las proteínas de la cápside principal L1 de VPH-16 y VPH-18 a monos rhesus.[26] Expresando la proteína VPH, para desarrollar una vacuna dual aplicable al tratamiento del sarampión y el VPH mediante el uso de vectores de sarampión y genes insertados que codifican antígenos del VPH.[4]

Vaccinia virus Ankara (MVA) a base de vacunas
El crecimiento de tumores humanos se controló eficazmente mediante inmunización con el virus de vacuna recombinante Ankara (MVA) que expresaba E2 de VPH (MVA-E2). Es utilizada como vacuna terapéutica, basada en vector viral inhibió el crecimiento de VPH en HSIL con inyección directa de la vacuna en CaCu eliminar las LSIL o HSIL asociadas con la infección por genotipos de VPH-ar, es altamente efectiva para inducir respuestas inmunitarias contra VPH y regresión de condilomas planos en hombres.[4] La vacuna antígeno terapéutico (TA)-HPV se basa en una cepa del virus de la vacuna recombinante viva, que expresa una proteína de fusión E6/E7 modificada de VPH-16 y VPH-18. La seguridad e inmunogenicidad de la vacuna se confirmaron en una proporción de los pacientes vacunados. La inyección de la vacuna TA-HPV en el músculo deltoides en pacientes con neoplasia intraepitelial vulvar de grado 3 (VIN-3) y neoplasia intraepitelial vaginal de grado II (VaIN-2). Después de la vacunación, se identificó mejoría de la inmunidad basada en células T (E6 y E7 de VPH) se realizó empleando ELISPOT de interferón-gamma (IFNγ). Una vacuna de refuerzo TA-CIN (VPH-16 L2/E6/ E7) en combinación con TA-HPV dio lugar a una reducción de la VIN y alivio de los síntomas con algunas respuestas inmunitarias. La eficacia y la seguridad de la vacuna basada en MVA está dirigida a la proteína E2.[4] Para el tratamiento de lesiones ano-genitales (intraepiteliales, incluyendo condiloma uretral o lesiones anales) inducidas por VPH. Las secuencias de MVA atenuado (recombinante) que codifica E6/E7 de VPH-16 (modificado) se incluyen en la vacuna TG4001; esta vacuna no es más que la suspensión MVATG8042.

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Acosta Altamirano, Gustavo; Romero Hernández, Serafín y Vargas Aguilar, Víctor Manuel. Infección por el virus del papiloma humano: avances en la prevención y tratamiento. 2020, 13(1): 26-49

Vacunas basadas en bacterias

El informe de la vacuna basada en Listeria con fines terapéuticos contra el VPH, se diseñaron dos vectores diferentes de *Listeria monocytogenes* (Lm) atenuados en vivo uno, el vector Lm se secretó con E7 como Lm-E7, y, en la otra, E7 se fusionó a listeriolisina O no hemolítica de proteínas de las bacterias (Lm-LLO-E7) (LLO). La vacuna más importante con actividades anticancerígenas es ADXS 11-001 (o ADXS-HPV, co Lovaxin-C, vacuna terapéutica basada en *Listeria* dirigida a un antígeno de E7 de VPH y como resultado una respuesta de TNF-alfa (TNF-α) y producción de IL-2 por parte de las DC; la seguridad de ADXS11-001 en pacientes con carcinomas metastásicos de células escamosas del canal anal (SCCA) y cánceres cervicales, orofaríngeos y anales.[27] Otra vacuna basada en bacterias que expresa la proteína viral E7 utilizando *Lactobacillus casei* como vector. La seguridad de la vacuna con *L. Casei* de base es relativamente alta y la administración es oral. Para la evaluación de la inmunidad celular, esta vacuna en particular se ha administrado en pacientes con NIC-3. La mayoría respondieron bien con la regresión de la enfermedad que se asocia con la inmunidad celular específica E7. Se ha empleado el ensayo immunospot ligado a enzimas para evaluar la inmunidad celular específica de E7.[4,28]

Vacuna basada en la levadura

La levadura *Schizosaccharomyces pombe* (LVP-16L1) que expresa VPH-16 recombinante produjo vacunas de VPH comestibles que se administraron a ratones BALB/c hembra. Un gene L1 de VPH-16 optimizado por codón clonado en un vector de expresión no integrador se transformó en células de levadura *Pichia pastoris*. La cromatografía de heparina-sefarosa se empleó para purificar la proteína L1 del extracto de levadura. La proteína resultante contenía epítopos conformacionales nativos, como lo demuestra la microscopía inmuno electrónica, y mostró un gran potencial para su uso como una vacuna de bajo costo.[4]

Vacunas basadas en VLP

La adopción de VLPs como plataformas para el desarrollo de vacunas de segunda generación de VPH. Las VLP se parecen mucho a las partículas de VPH (nativas) e incluyen epítopos conformacionales que ayudan en la inducción de anticuerpos neutralizantes.[26] Las vacunas basadas en VLP son más seguras de usar, al tiempo que ofrecen una visualización del epítopo de células B a mayor densidad y presentación de epítopos de células T intracelularmente, se sabe que las VLP son altamente inmunogénicas. Debido a la falta de un gene viral, las VLP son de naturaleza totalmente no infecciosa y no oncogénica, formando una estructura que se parece a la capa externa del virus del VPH. Inducen la producción de anticuerpos que reaccionan con VPH, una característica interesante de la vacuna VLP es que cada una de las vacunas tiene su adyuvante que promueve una inmunidad duradera. Pero producirlos a gran escala es costoso y difícil.[4] La tecnología VLP para el desarrollo de una vacuna contra el VPH llevó al desarrollo de vacunas contra el VPH y control del CaCu, se expresaron proteínas de marco abierto de lectura (ORF) L1 y L2 de VPH-16 en células infectadas con una forma recombinante del virus Vaccinia y exploraron la producción de partículas similares al VPH, fuente segura para el desarrollo de vacunas; producir antígenos de VLP recombinante es agregar un epítope neutralizante subdominante en la proteína L2 del VPH. La eficacia profiláctica de una vacuna VLP de L1 cuadrivalente VPH- 6/11/16/18 en adolescentes y mujeres de 16 a 23 años de edad, redujo la incidencia de lesiones precancerosas, VG y cáncer anogenital; previniendo infecciones con VPH-6,11,16 y 18. Cuando se midieron las respuestas inmunitarias en mujeres jóvenes contra los genotipos con L1de VPH-6,11,16 y 18, se observaron niveles de 12 a 26 veces mayores de anticuerpos del tipo de vacuna anti-VPH y se observó una respuesta inmunitaria protectora anamnésica, sin efectos secundarios adversos.[4]

La *Salmonella entérica* mutante de serovar Typhi, es decir, Ty21a diseñada para producir VLPs con L1 de VPH-16 se administró como una potente vacuna viva contra VPH para inducir simultáneamente inmunidad protectora contra CaCu y fiebre tifoidea. Las vacunas de VPH basadas en bacterias vivas, como la *Shigella* atenuada, se usa para producir VLP y para promover respuestas inmunitarias locales y sistémicas potentes. Esta es una vacuna mucosa profiláctica, eficiente y de bajo costo. La producción heteróloga de la proteína L1 del VPH-16 en *Lactococcus lactis* se demostró utilizando dos vectores, pCYT y pSEC, diseñados para la expresión intra o extracelular, respectivamente, el uso de bacterias de ácido láctico recombinante de grado alimentario, como la *L. lactis,* para la producción de VLP basadas en L1 en un vector de mucosa seguro es un enfoque prometedor para crear vacunas profilácticas de VPH-16.[4]

Se diseñaron VLP de VPH-16 con proteína L1 en *células* de insecto *Spodoptera frugiperda* 9 (Sf9) y sugirieron la administración de baculovirus recombinante que contiene el gene L1 de VPH-16 como una vacuna profiláctica y para pruebas de diagnóstico; utilizando un enfoque basado en baculovirus modificado (MultiBac) para producir VLP para la expresión heteróloga de la proteína L1 del VPH en células de insecto. El autoensamblaje de la proteína L1 de VPH-6a en VLP se demostró en *Saccharomyces cerevisiae* coexpresora de L1 y L1 + L2. Una alternativa al antígeno del VPH para provocar una respuesta inmunitaria contra el VPH es la subunidad pentomérica L1 o capsómero con epítopos neutralizantes conservados. La expresión de capsómeros de HPV recombinante en *Escherichia coli* puede reducir costos; los capsómeros de VPH sólo inducen títulos de anticuerpos más bajos que los de VLP. La expresión del gene L1 de los genotipos VPH-6 y 11 y VPH-16 y 18 se han informado en *S. cerevisiae* para la producción de la vacuna contra VPH tetravalente que se utiliza para la protección contra la infección persistente causada por VPH.[4] Otra vacuna similar a cuadrivalente es la bivalente, que se usa para la prevención del VPH-ar, se produjo intracelularmente una proteína L1 de la cápside principal recombinante de VPH-11 a niveles altos en un sistema de expresión basado en *S. cerevisiae* inducible por galactosa con un gene híbrido de VPH-6/11, las VLP de L1 de VPH-58 con la proteína producida en *S. cerevisiae* provocaron anticuerpos y respuestas de células T CD4 + y CD8 + específicas de antígeno sin la necesidad de un adyuvante, la proteína L1 de VPH-16 y -18 expresada en *E. coli* para producir VLP bivalentes ha demostrado ser segura y altamente inmunogénica como vacuna. La fusión de L1 de VPH a la superficie del autotransportador *Shigella sonnei*, es decir, IcsA, introdujo una nueva estrategia de VLP para mejorar las vacunas *Shigella*- VPH vivas atenuadas para una mejor estabilidad y expresión más efectiva. Las vacunas multivalentes de VLP para el VPH revelaron que las vacunas basadas en VLP L1 / L2 de VPH-31 indujeron anticuerpos fuertes de tipo cruzado y reactivos cruzados. Además, las quimeras L1/L2 basadas en plantas de tabaco que contienen secuencias de epítopos híbridos de L1/L2 de VPH-16 indujeron respuestas anti-L1 y anti-L2, y el antisuero neutralizó VPH-16 y pseudovirión heterólogo de VPH-52 en ratones. Las vacunas dirigidas al antígeno de la cápside menor L2 revelaron respuestas de anticuerpos particularmente fuertes y duraderas en ratones, con un cambio de Th2 a Th1 en la respuesta. Las VLP que muestran péptidos L2 de VPH para la presentación de la cápside, la capacidad adyuvante y la fusión con antígenos de VPH tempranos o agonistas de TLR están en desarrollo, para mejorar las vacunas de VPH[29] provocan anticuerpos neutralizantes y bloquean la infección con una amplia gama de genotipos de VPH.[4]

La capacidad de las vacunas con adyuvantes AS04 basadas en quimeras VLP de L1 y dos epítopos L2 para proteger contra VPH y vacunas quiméricas indujeron inmunidad y protegieron contra varios genotipos de VPH-6,11,16,31,35,39,45,58 y 59 como pseudoviriones o quasiviriones),[30] el uso de diferentes antígenos como péptidos oncogénicos, péptidos sintéticos, ADN y antígenos bacterianos permite el desarrollo de vacunas profi-

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Acosta Altamirano, Gustavo; Romero Hernández, Serafín y Vargas Aguilar, Víctor Manuel. Infección por el virus del papiloma humano: avances en la prevención y tratamiento. 2020, 13(1): 26-49

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Acosta Altamirano, Gustavo; Romero Hernández, Serafín y Vargas Aguilar, Víctor Manuel. Infección por el virus del papiloma humano: avances en la prevención y tratamiento. 2020, 13(1): 26-49

lácticas y terapéuticas eficaces que abordan los problemas asociados con las vacunas actuales.

Los capsómeros L1 purificados expresados en *E. coli* representan una alternativa económica a las vacunas profilácticas basadas en (VLP) contra VPH-16 y 18, la proteína L1ΔN10 era particularmente inmunológica y L1 podrían administrarse para producir respuestas inmunogénicas potentes para inducir inmunidad contra VPH; la vacuna de subunidad (basada en VLP) de la proteína L1 (más adyuvante)[31] diseñaron una nueva VLP con E5 de VPH-16 basada en un gene completo y una versión larga del gene multiepítopo E5. Es interesante observar que para el juicio de las vacunas de subunidades en el futuro, el punto de referencia debe ser las vacunas VLP para VPH.[4]

Vacunas de ADN

La seguridad del ADN (desnudo) es relativamente mayor. Son estables y rentables debido a la facilidad de producción para mantener la mayor expresión del antígeno en las células, las vacunas de ADN no evocan anticuerpos anti-ADN para los cuales se puede realizar su administración repetida, las vacunas de ADN ofrecen varios otros beneficios, propiedades adyuvantes inherentes que faltan en un péptido tradicional o vacunas de virus atenuado, y son altamente efectivas en el tratamiento de infecciones por VPH. Es eficaz contra las lesiones anales y cervicales, y regresión de la neoplasia intraepitelial anal (AIN) o NIC, las lesiones mostraron la mayor regresión en pacientes < 25 años de edad, las vacunas de ADN candidatas con genes E6, E7 y L1 de VPH-16 insertado en el vector de expresión de mamíferos, pcDNA3 provocaron respuestas CTL terapéuticas a las proteínas E6 y E7 de VPH-16, una vacuna de ADN que expresa la proteína E7 de VPH-16, indujo respuesta inmunitaria potente de las células T CD8 +, promover efectos antitumorales en ratones.[4]

La oncoproteína E7 de VPH unida a una proteína de 17 kDa (ISG15) que induce interferón como adyuvante provocó respuestas de IFN-γ y respuestas de células T CD8 efectoras citolíticas, las mujeres con infecciones por VPH-16 o 18 y Pap normal mostraron respuestas inmunitarias potentes con vacuna de ADN GTL001 con seguridad aceptable.[32] Otra vacuna basada en ADN vectorizado es VGX-3100 (IgE leader-E6/E7 DNA), se administra por vía intramuscular por electroporación y se dirige a las proteínas E6 y E7 de HPV-16 y 18 en HSIL (161). **VGX-3100 es la primera vacuna terapéutica que muestra eficacia contra HSIL asociado con VPH-16 y 18.**[4,33]

Vacunas de origen vegetal

La producción de vacunas candidatas contra el VPH en sistemas de plantas son prometedoras. Estas vacunas han demostrado ser eficientes e inmunogénicas, aunque se encuentran en las primeras etapas de desarrollo. Una de estas vacunas se produce en microalgas que tienen propiedades inmunomoduladoras, activó las respuestas inmunes anti-VLP en ratones.[4,34]

Vacunas basadas en DC

Se utilizan para producir vacunas terapéuticas contra el VPH, los péptidos E6 18–26 de VPH-16 o E7 12–20 de VPH-16 pulsados en DC inmaduras mostraron efectos inmunitarios específicos en mujeres que protegían contra CaCu avanzado. Los adenovirus recombinantes que codifican las oncoproteínas E6 y E7 de VPH-16 optimizados con codones vinculados a las DC indujeron la inmunidad protectora contra la exposición de las células cancerosas TC-1 *in vivo* en pacientes con CaCu (estadios IIa o Ib) y recurrente.

Vacunas profilácticas actualmente disponibles.

Actualmente, existen varias vacunas profilácticas Cervarix o bivalente, Gardasil tetravalente y Gardasil 9 o nonavalente. Todas se basan en proteínas estructurales L1 y están diseñadas para inhibir las infecciones por VPH en la primera exposición, tienen una eficacia similar contra VPH-16 y 18, son seguras, se han producido algunos efectos secundarios autoinmunes; la inmunidad de protección cruzada disminuye con el tiempo, sólo las vacunas bivalentes y cuadrivalentes son eficaces; la nonavalente tiene potencial anti-VPH.[4,36]

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Acosta Altamirano, Gustavo; Romero Hernández, Serafín y Vargas Aguilar, Víctor Manuel. Infección por el virus del papiloma humano: avances en la prevención y tratamiento. 2020, 13(1): 26-49

Gardasil

Vacuna tetravalente dirigida al VPH autorizada en 2006, la cual está compuesta de 120 µg de antígeno por dosis (VLP de L1 HPV-6 recombinante) [20 µg], VLP de L1 HPV-11 recombinante [40 µg], VLP de L1 HPV-16 recombinante [40 µg] y VLP de L1 HPV-18 [20 µg] recombinante), adyuvada con 225µg de aluminio fosfato de hidroxilo sulfato[4,16,37] es inmunogénica y segura e inhibe las infecciones con otros genotipos de VPH. Se han encontrado anticuerpos elevados contra el VPH en todas las personas vacunadas, que van desde los 9 a los 45 años. Gardasil se administra en 0.5 ml por dosis a niñas y mujeres de 9 a 26 años para el control de los cánceres de cuello uterino, vulva, vagina y anal inducidos por VPH-16 y 18, condiloma acuminado inducidas por VPH-6 y 11, y lesiones precancerosas inducidas por VPH-6,11,16 y 18, así NIC-1,2 y 3, adenocarcinomas cervicales *in situ* (AIS), (VIN-2 y 3), VaIN-2 y 3 y AIN-1, 2 y 3. Gardasil también se administra a niños y hombres de 9 a 26 años para el control de los cánceres de ano inducidos por VPH-16 y 18, VG (condiloma acuminado) inducidas por VPH-6 y 11, lesiones precancerosas inducidas por VPH-6,11,16 y 18, y AIN-1,2 y 3, la eficacia de NIC, VIN y AIN son 30, 75 y 48%, respectivamente, y 83% para VG, duración se considera de 9 años.[4]

Cervarix

Vacuna bivalente contra el VPH autorizada para mujeres de 10 a 25 años.[37] Se trata de una vacuna L1 VLP que se produce en una línea celular de polilla de looper de col (*Trichoplusia ni* [Hi 5]) infectada con baculovirus recombinante de L1 de VPH-16 y 18 y adyuvada con 500µg de AS04, que consiste en 50µg de 3- O-desacetilado-4-monofosforil lípido A adsorbido en 500µg de hidróxido de aluminio. Consiste en VLP de VPH-16 y 18, inducen 70% de CaCu en todo el mundo y desempeñan un papel importante en cánceres de vulva, vagina, pene, ano y orofaríngeo relacionados con VPH. La vacuna está compuesta por 20µg de L1 recombinante de L1 recombinante VPH-16 y VPH-18 20µg se administra intramuscular en tres dosis (la segunda dosis administrada al menos 1 mes después de la dosis inicial y la tercera dosis administrada al menos 6 meses después de la dosis inicial). El adyuvante AS04 en la vacuna indujo un aumento de la expresión de marcadores de maduración fenotípicos junto con la producción de citoquinas proinflamatorias, así como la citotoxicidad contra células tumorales que son positivas para el VPH cuando la interleucina 15 (IL-15), células dendríticas (DC), están expuestas a la vacuna aumentó la inmunidad innata, incluida la destrucción de células infectadas con VPH por las células DC y NK; la eficacia de la vacuna contra el VPH-16 y lesiones cervicales precancerosas asociadas fue de 92.9 a 98.1 y 30.4%, respectivamente, y protección cruzada de otros genotipos de VPH-ar como VPH-31 y 45. La efectividad de esta vacuna contra NIC-2 + con VPH-16 y 18 es bien tolerada, altamente inmunogénica y genera altos títulos de anticuerpos neutralizantes para VPH-16 y 18; la vacuna Cervarix mostró eficacia 90.4% contra NIC-2+ con VPH-16 y 18; induce altos títulos de anticuerpos en comparación con la infección natural. En las mujeres, mejora la respuesta inmunitaria, la duración de la protección es 9.4 años; la vacunación universal contra el VPH evitó el desarrollo de CaCu y protegió a hombres de las infecciones por VPH-16 y 18.[4,37]

Vacuna nonavalente contra VPH Gardasil 9

La vacuna basada en VLP de 9 genotipos de VPH-6/11/16/18/31/33/45/52/58) aprobado el 10 de diciembre de 2014, para su administración a mujeres de 9 a 26 años y varones de 9 a 15 años ataca 90% de verrugas anogenitales por VPH-6/11, responsables del 90% en mujeres de 16 a 26 años demostró la eficacia para inhibir la infección por VPH, la seguridad y eficacia con buena tolerancia, un perfil de eventos adversos graves y no graves similar a la tetravalente, los eventos adversos en el lugar de la inyección incluyen dolor, hinchazón y eritema en hombres y mujeres, y dolor

de cabeza en mujeres fueron más comunes (≥ 10%);[38] ofrece la esperanza de reducir la transmisión neonatal del VPH y disminuir la incidencia y la morbilidad de PRR,[39] la inmunización de niños redujo la incidencia de CaCu y cánceres anales en hombres y mujeres de 30 años, en 24 y 14%, respectivamente, mientras que un millón de casos de verrugas anogenitales se previenen en 100 años; no ha sido aprobada para su uso en sujetos que han recibido tres dosis de Gardasil o Cervarix; es más rentable que las vacunas contra el VPH actualmente en uso [40-43].

La seguridad y eficacia de la vacuna 9-valente que brinda protección contra los genotipos e VPH-6,11,16,18,31,33,45,52 y 58 reduce la incidencia de infección por VPH junto con los cánceres relacionados con estos genotipos de VPH, se genera una inmunidad colectiva para brindar protección indirecta a las personas que no están vacunadas. En niños y niñas en el grupo de edad de 9 a 15 años, el título de la media geométrica (GMT) (no inferior) se genera mediante la vacuna nonavalente. La eficacia se ha demostrado en hombres de 16 a 26 años.[4]

Vacunas terapéuticas

Para la erradicación de células infectadas con HPV se encuentra disponible una vacuna terapéutica (bivalente) conocida como GTL001. Es una fusión de E7 de VPH-16 y E7 de VPH-18 y adenilato ciclasa detoxificada (CyaA) de *la* unión de *Bordetella pertussis* a células presentadoras de antígeno CD11b + específicas (APC);[44] existe una inducción de respuestas de células T (CD4+ y CD8+) de específica de antígeno contra los antígenos virales/tumorales. Un CyaA (antígeno) recombinante que lleva E7 de VPH-16 cuando se usa para la vacunación intradérmicamente causa inducción de respuesta de células T. Esto requiere adyuvante con un agonista del receptor 9 tipo Toll, oligodesoxinucleótido CpG (ODN1826); que finalmente resulta en la eliminación de tumores que expresan E7 de VPH-16. Existen dos formulaciones GTL001, en solución y polvo (que adyuvada con crema de imiquimod; ambas son seguras e indujeron respuestas de CTL específicas para E7.[32]

SEGURIDAD DE LAS VACUNAS ACTUALES CONTRA EL VPH

La seguridad de las vacunas contra el VPH[48-50] pueden producir inflamación (dolor, eritema, hinchazón y prurito) en el lugar de la inyección. Los otros efectos secundarios incluyen pirexia, dolor de cabeza, escalofrío, debilidad, malestar, mialgia y dolor en las articulaciones. Estos efectos adversos (EA) relacionados con la vacuna contra el VPH generalmente ocurren entre el día 1 y el día 15 después de la vacunación y en su mayoría son leves; se cree que las vacunas son bien toleradas en niñas, niños y mujeres jóvenes,[51] las reacciones adversas graves relacionadas con la vacuna contra el VPH que requirieron hospitalización se produjeron en la nonavalente, incluido el ataque de asma, dolor corporal, dolor de cabeza y malestar en la mujer y cefalea occipital con fotofobia, náusea y frío en la mujer.[51] En más de 2 millones de niñas (de 13 a 16 años de edad), de las cuales 37% recibió la vacuna contra el VPH, se presentaron enfermedades autoinmunes (AID) durante el tiempo de seguimiento (media de 33 meses). La incidencia de AID no aumentó después de la vacunación contra el VPH, excepto el síndrome de Guillain-Barré (SGB), que se encontró en 1.4 por 100 000 vacunados *versus* 0.4 por 100 000 sujetos no vacunados,[49] no encontraron evidencia de aumento de las enfermedades desmielinizantes después de la vacunación contra VPH,[51] al menos 10 casos de eventos neurológicos se informaron mundialmente después de la vacunación contra VPH.[4,53] La notificación de eventos adversos de la vacuna (VAERS) para evaluar el riesgo de eventos adversos autoinmunes informados después de la vacunación cuadrivalente de VPH.[54] Los casos de gastroenteritis, artritis reumatoide, trombocitopenia, LES, vasculitis, alopecia, condiciones desmielinizantes del SNC, daño ovárico o síndrome del intestino irritable fueron significativamente más propensos que el control con la cuadrivalente contra VPH.[54]

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Acosta Altamirano, Gustavo; Romero Hernández, Serafín y Vargas Aguilar, Víctor Manuel. Infección por el virus del papiloma humano: avances en la prevención y tratamiento. 2020, 13(1): 26-49

La seguridad de las vacunas contra el VPH durante el embarazo o inmediatamente antes de la concepción,[47] seguridad materna, teratogenicidad y otros eventos adversos fetales (EA) después de la vacunación contra el VPH, incluido el aborto espontáneo, parto prematuro, malformaciones congénitas y muerte fetal, al menos una dosis de la vacuna bivalente o cuadrivalente en niñas/mujeres que recibieron la vacuna de control (vacuna contra la hepatitis A) indicaron que los EA en mujeres que recibieron la vacuna contra el VPH no fueron mayores que los controles, entre los grupos de edad 10–14, 15–25 y > 25 años y los periodos de seguimiento 0–7, 7–12 y > 12 meses. Por la seguridad fetal, ninguno de los estudios informó un aumento significativo en la tasa de aborto espontáneo y otros resultados fetales en comparación con los controles; el riesgo de EA durante el embarazo no está relacionado con la vacunación contra el VPH antes o durante el embarazo.[4,47]

ENFOQUES TERAPÉUTICOS PARA LA ENFERMEDAD INDUCIDA POR VPH

Actualmente, no hay terapias contra el VPH disponibles. La extirpación del tejido anormal mediante procedimientos quirúrgicos es el manejo recomendado para HSIL, la extirpación del tejido afectado, con cono cervical, tiene el riesgo de partos prematuros, se necesita el desarrollo de tratamientos terapéuticos no invasivos para cánceres inducidos por VPH y vacunas terapéuticas contra el VPH.[4]

El potencial terapéutico de la curcumina en células cancerosas orales infectadas con VPH-ar reguló a la baja la transcripción del VPH mediante la supresión de los factores de transcripción celular AP-1 y NF-κB e inhibió selectivamente la degradación de p53 mediada por el oncogene E6 durante la carcinogénesis en células cancerosas orales positivas para VPH-16,[4] ciertos CaCu no expresaban oncogenes E6 y E7 del VPH, y éstos se consideraron tumores inactivos para VPH porque mostraron un aumento de WNT/β-catenina y señalización de cobertura sónica, disminución de la metilación del ADN, mutaciones somáticas no enriquecidas específicamente dirigidas. Las vías TP53, ARID, WNT y PI3K, estos tumores se tratan con terapias dirigidas a mutaciones WNT, PI3K y/o TP53.[55]

La actividad reguladora del sistema inmunitario está influenciada por la quimioterapia (Qt) o radioterapia (Rt), y en modelos de tumores de ratones en combinación con la vacunación puede aumentar la eficacia de la inmunidad basada en células T contra la infección por VPH. Las lesiones inducidas por el VPH (que presentan un riesgo menor y muestran una infestación con células T reguladoras) se tratan con éxito mediante el uso de ciclofosfamida en dosis bajas, lo que altera el entorno local del sistema inmunitario. La terapia celular adoptiva (TCA) o los enfoques terapéuticos basados en anticuerpos han demostrado ser exitosos para el tratamiento del melanoma. Anteriormente, era evidente que las células T efectoras que son específicas para el VPH pueden obtenerse con consistencia de pacientes con CaCu; importancia del microambiente local de las lesiones inducidas por el VPH, puede haber un cambio en el equilibrio local de los efectores inmunitarios a través del tratamiento, el uso de inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX2) (a través de la inhibición de la producción de prostaglandina E2) o inhibidores de la transformación del factor de crecimiento beta (TGFβ) receptor cinasa (tipo I), anticuerpos anti-IL-6 o anti-IL-10 pueden ser eficaces, el objetivo principal es la supresión de las células T reguladoras y generación de microambiente efectivo de células T efectoras mediante la identificación de la combinación óptima para el tráfico mejorado de las células efectoras inmunitarias y eficiencia en el sitio afectado, proporciona un alcance a la inmunidad inducida por la vacunación para la erradicación efectiva de las lesiones que son persistentes. El uso de imiquimod para mejorar el microentorno para eliminar con éxito las lesiones vulvares inducidas por VPH.[4]

Terapia fotodinámica

Para la eliminación de tumores malignos en una etapa temprana, así como para el tratamiento paliativo de tumores cutáneos junto con tumores (en etapa tardía), la terapia fotodinámica (PDT), enfoque utilizado ampliamente para tratar varios tipos de cáncer, se considera adecuada para lesiones intraepiteliales cervicales y vulva.[56] El PDT mediado por ácido 5-aminolevulínico (ALA) para tratar el condiloma cervical asociado al VPH se evaluó para el VPH-6, 11, 16 y 18. Se observó una remisión completa después de 1 a 4 tratamientos en 98.2% de los casos, la tasa de depuración del VPH fue de 83.9%, sin evidencia de cambios estructurales cervicales. Esto indica la eficacia y seguridad del PDT. El ALA-PDT tópico es eficaz y bien tolerado cuando se usa para tratar infecciones por VPH-ar.[56] Un colorante fotosensibilizador IR700 junto con VLP de VPH, cuando se expone a líneas celulares de CaCu y luz de 690 nm causa muerte celular similar a la necrosis al inducir la afluencia de células T CD8 + y CD4 + en tumores tratados.[4] La PDT mediada por hexaminolevulinato es segura para el tratamiento de la NIC. La infiltración de células inmunitarias es una característica de la terapia fotodinámica y base para el tratamiento de las neoplasias asociadas al VPH, especialmente VIN. En la VIN crónica existe alteración del equilibrio inmunitario si se emplea la terapia fotodinámica. Esto conduce a la eliminación de VPH, así como a las lesiones para tratar la infección por VPH, la eficacia de la terapia fotodinámica es antimicrobiana (APDT).[4]

Crioterapia

Para el tratamiento de la NIC, la eficacia junto con la seguridad y aceptabilidad de la crioterapia. La tasa de curación es alta. En países emergentes o de medios, la crioterapia es adecuada, la escasez de gas refrigerante crea un obstáculo en la aplicación de la crioterapia para el tratamiento de VPH[4,57] dentro de un periodo de 3 meses, la cuarta parte de la infección debida a VPH-ar se elimina con crioterapia.

Agentes citotóxicos

Los agentes citotóxicos, como podofilina o ácido tricloroacético, para eliminar las verrugas anogenitales; el 5-fluorouracilo (5-FU) se ha utilizado en menor medida porque provoca una fuerte reacción inflamatoria. Los agentes anticancerígenos, es decir, trióxido de arsénico (As_2O_3) y factores de transcripción diana de carboplatino AP-1 y NF-κB, importantes en la expresión de oncoproteínas E6 y E7 de VPH. Algunos inmunomoduladores como imiquimod tienen registros de seguridad y eficacia en el tratamiento de verrugas anoVG causadas por VPH. *Aspergillus, gliocladium* y *penicillium.* Las especies que producen gliotoxina alcaloide tricíclico que reducen efectivamente la proliferación de células infectadas con VPH-18 al inducir Bax, caspasa-3, caspasa-8 y caspasa-9 y suprimir Bcl-2.[4]

Medicamentos antivirales

El ácido cis-retinoico terapia complementaria para tratar la lesión de laringe inducida por VPH; en PRR es más común usado como adyuvante de la PRR el cidofovir 5mg/ml con una dosis hasta el límite de 3mg/kg, tanto en niños como adultos, también se administra por inhalación. La expresión de E6, así como E7 se ha reducido por cidofovir, reduce las características metastásicas de las células tumorales que son positivas para VPH. La ribavirina y aciclovir se han usado; su eficacia clínica es cuestionable. Para la reducción del tamaño de las lesiones precancerosas del cuello uterino (PLC), el aceite esencial (natural) conocido como antiviral 2 (AV2), contiene varios compuestos orgánicos, geraniol, eugenol, nerolidol y carvona confiere un efecto de amplio espectro (tanto en la administración oral o tópica). Más de la mitad del tamaño de la lesión se reduce cuando se aplica AV2 (una cápsula efervescente vaginal del interferón α-2b humano recombinante), utilizada para tratar infecciones vaginales, mejora la actividad de las células NK.[4]

Tanto *in vitro* como *in vivo*, la actividad de los interferones (IFN) contra el VPH está bien demostrada. Debido a la actividad antiviral, la naturaleza antiproliferativa y la capacidad para generar una respuesta inmunitaria del huésped, los interferones son notorios para el tratamiento de VPH. Para la terapia adyuvante contra la PRR, los interferones son de primera línea. Las vesículas bifásicas se utilizan en tiempos recientes para administrar IFN-α de forma tópica, lo que garantiza su administración local durante un periodo prolongado sin una exposición sistémica. El IFN-α coadministrado con retinoides son prometedores cuando se usa para tratar CaCu; la terapia combinada IFN-α y ribavirina es eficaz contra la infección perianal y genital causada por VPH, el interferón pegilado alfa 2 beta, junto con ribavirina es útil para tratar la infección diseminada por VPH. El tratamiento con IFN-α ha demostrado ser eficaz para reducir la tasa de recurrencia del condiloma.[4]

Hierbas medicinales y medicina tradicional china

Se han identificado varias plantas con actividad anti-VPH. Paiteling es la primera preparación de la medicina tradicional china pura para el tratamiento tópico de la infección por VPH-ar, sus ingredientes principales incluyen Folium isatidis, Radix Sophorae flavescentis, Fructus cnidii, Hedyotis diffusa, Brucea javanica, etc., puede destruir selectivamente la membrana celular y el sistema de la membrana de las mitocondrias, inhibir la proliferación de células tumorales por citotoxicidad, mejorar la destrucción de las células tumorales y eliminar e inhibir el VPH en las células mientras destruye las células. Entre estas hierbas, F. isatidis , Radix S. flavescentis y F. cnidii contienen una gran cantidad de taninos, alcoholes y tienen potentes efectos antibacterianos, antivirales y causan necrosis, la carragenina aislada de algas rojas se une a los viriones del VPH e inhibe la entrada. El gel de carragenano como lubricante sexual ha demostrado ser eficaz en la prevención de la infección por VPH-16.[58] El efecto inhibitorio de Chai Hu (de las raíces de *Bupleurum chinense*) sobre la infección por VPH es bien conocido, interfiere con la expresión del ADN del VPH en verrugas genitales. Youdujing es otro medicamento responsable de la reversión de la función de la lesión cervical en pacientes con mayor riesgo de infección por VPH. El tratamiento con la fracción de extracto de *Pinellia* provoca la reducción de la expresión del ARNm y el nivel de la oncoproteína E6 de VPH, aumento en el nivel de proteína y ARNm de p53 en las células cancerosas del cuello uterino. El efecto antitumoral de la *pinelia* la fracción del extracto la regulación negativa de la expresión del gene E6 de VPH y la regulación positiva del gene p53.[4,59] La aplicación de gel Zibai reduce la carga viral y mejora los resultados citológicos y patológicos en pacientes con CaCu infectado. La crema Youdujing es clínicamente efectiva para verrugas genitales. La amplificación del ADN del VPH se inhibe como lo demuestran los experimentos *in vitro* para revelar la eficacia terapéutica de Youdujing en lesiones del tracto genital.

Ranpirnase RNAse

Ranpirnase RNAse es un péptido que separa el RNA de doble cadena (dsRNA). Puede erradicar el VPH, se ha utilizado para tratar varias neoplasias malignas con pocos efectos secundarios, incluso con un aumento transitorio del nivel de creatinina sérica. Tres formulaciones diferentes que contenían 1mg/ml de ranpirnase se aplicaron tópicamente a las verrugas anogenitales y se toleró moderadamente en estos pacientes con un tiempo de curación promedio de 30 días.[60] VPH-11 es el genotipo de VPH responsable principalmente de VG, y la ranpirnase es efectiva contra este genotipo, así como contra VPH-16, la enzima está formulada con un vehículo que no afecta su actividad y puede aplicarse tópicamente a verrugas genitales para su posible aprobación como lubricante sexual. Una variante cercana de ranpirnase, que contenía tres mutaciones (I11V, D20B y S103R) se encontró no tóxica y bien tolerada en humanos.[4]

Terapias basadas en la interferencia de ARN (ARNi)

Para las terapias contra el cáncer basadas en ARNi, un modelo de sistema ideal en tumores inducidos por VPH porque existe la expresión de E6 y E7 (las oncoproteínas responsables

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Acosta Altamirano, Gustavo; Romero Hernández, Serafín y Vargas Aguilar, Víctor Manuel. Infección por el virus del papiloma humano: avances en la prevención y tratamiento. 2020, 13(1): 26-49

de la causa de CaCu) sólo en células tumorales. En lo que respecta a la terapia con ARNi, cualquiera de los genes no estructurales (genes tempranos) o estructurales (genes tardíos) del VPH puede ser objetivo. Los dos ARNsi que se dirigen al promotor E6/E7 y transcritos de E7, y por lo tanto eliminan los ARNm de E6 y E7, provocan altos niveles de expresión de TP53. Posteriormente, se induce la apoptosis en líneas celulares de origen de CaCu que son positivas para VPH-16. Se encontró que nueve ARNsi se dirigían al ARNm de E6 o E6/E7 de VPH-16 y 18 específicamente, y la administración intratumoral de estos inducen la apoptosis de células de CaCu. En inmunocompetentes existe desarrollo de tumores (tamaño pequeño) cuando se utilizan los siRNA de E7 del VPH-16. En las células de Caski, puede haber supresión de tumores si los ARNsi se inyectan por vía intratumoral. Los archivos de siRNA del genotipo VPH-16 y 18 se han analizado en busca de siRNA potentes, el éxito de las terapias basadas en RNAi es limitado, la sensibilidad al cisplastino de células cancerosas aumenta cuando se usa el siRNA para atacar los oncogenes del VPH, ya que conduce a la reactivación de la vía p53.[4]

Inmunomodulación localizada

Para la eliminación o supresión de la infección debida al VPH inmunológicamente de manera normal, la utilidad de la inmunomodulación localizada, con crema de imiquimod (agonista del receptor 7 de Toll) por vía tópica. Existe liberación de interferones (tipo I) junto con citoquinas proinflamatorias debido a la activación de macrófagos, células dendríticas junto con queratinocitos por imiquimod. El imiquimod mejora la inmunidad activando una respuesta Th1, causa efectos secundarios que incluyen irritación en el sitio de aplicación. Las hojas de té verde contienen un extracto conocido como polifenón E (sinecatequinas) que causa la estimulación inmunomoduladora para eliminar el VPH.[4]

Inmunoterapia

La inmunoterapia como tratamiento complementario del cáncer (cirugía, Rt y/o Qt). Las sustancias utilizadas incluyen estimuladores inmunitarios no específicos, citoquinas, anticuerpos monoclonales y células inmunes autólogas adoptivas o diseñadas por ingeniería genética, principalmente células T. El Bacilo Calmette-Guerin (BCG) en cáncer de vejiga provocar la estimulación de respuesta inmunitaria efectiva contra las células cancerosas. Las citocinas (como los interferones) mejoran el sistema inmunitario. Los anticuerpos terapéuticos, desnudos o conjugados (cargados) con radioisótopos, toxinas o medicamentos, matan directamente las células cancerosas. Algunos anticuerpos reconocen una molécula que se expresa mucho en las células cancerosas, de modo que el efecto en el sistema inmunitario se observa mejor en las células para determinar la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC) o la lisis celular mediada por el complemento. Un enlace de un cuerpo a un receptor de la superficie celular también puede causar la inhibición de la señalización de las células corriente abajo y prevenir el sombreado de las células cancerosas del señuelo para aumentar la efectividad del sistema inmunitario del huésped. Los anticuerpos monoclonales en forma de enlace con células T biespecíficas (BITE, por sus siglas en inglés) se unen a las células cancerosas y células T efectoras de manera simultánea se convierten para aumentar la efectividad de las células efectoras. El tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-PD-1/OX40 aumentó CD4. Los anticuerpos contra las moléculas del punto de control inmunitario en células T efectoras, como la muerte celular programada-1 (PD1) y el antígeno-linfocito citotóxico-4 (CTLA-4), restablecen la actividad de las células T efectoras, que es suprimida por ligandos altamente expresados en las células cancerosas, lo que lleva no sólo a la muerte de las células cancerosas, sino también la muerte de las células T reguladoras en el entorno tumoral. El tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-PD-1/OX40 aumentó CD4 Células $^{+}$ y CD8 $^{+}$ y células T (Treg) reguladoras de CD4 + FoxP3 + inmunosupresoras disminuidas. Las células T receptoras de antígeno quimérico (células T propias del paciente manipulado) y los linfocitos infiltrantes de tumores adoptivos/autólogos activados por citoquinas[4,61] son efectivos en varias inmunoterapias del cáncer. Estas opciones pueden adoptarse para el tratamiento de los cánceres mediados por VPH. Se han producido dos anticuerpos monoclonales contra la proteína L1 de HPV-16 con fines diagnósticos y terapéuticos. E6 Anti-VPH-16/18 (C1P5; Abcam) administró repetidamente ocasiona apoptosis de CaCu relacionado con VPH.

Terapias diversas

La cimetidina es útil para los papilomas de la conjuntiva (en caso de infección de la superficie ocular debida al VPH). Aumenta el sistema inmunológico mediante la inhibición de la función de las células supresoras de T y aumenta la hipersensibilidad de tipo retardado (DTH); otro inmunomodulador es el dinitroclorobenceno (DNCB), causar inducción de la respuesta DTH, causando regresión del tumor. Tiene aplicación directa y útil cuando falla la cirugía. Existe una reducción en la tasa de recurrencia de tumores inducidos por VPH mediante el uso de Rt, las gotas oculares de Qt son eficaces.[66-70] El cetuximab inhibe eficazmente el crecimiento de tumores (que expresan E6 y E7 de VPH) cuando el injerto se realiza en ratones con inmunodeficiencia combinada grave (SCID). Una visión general de varios enfoques terapéuticos disponibles para el tratamiento de VPH (ver tabla 1).

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Acosta Altamirano, Gustavo; Romero Hernández, Serafín y Vargas Aguilar, Víctor Manuel. Infección por el virus del papiloma humano: avances en la prevención y tratamiento. 2020, 13(1): 26-49

Tabla 1. Varias terapias disponibles para tratar el virus del papiloma humano [4]

	Terapia disponible	Producto		Aplicación	Genotipos de VPH
1.	Terapia fotodinámica	Ácido 5-aminolevulínico (5-ALA)		10% de termogel	No especificado
				Tópico 6% en forma de gel	VPH-16 y 18.
				-	Tipos de VPH 11, 6, 1, 56, 52, 45, 53, 16, 31, 35, 39, 59, 51, 58 y 81.
		Hexaminolevulinato (mayor biodisponibilidad que 5-ALA)		(10 mM) termogel	VPhH-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68.
				5%, 1%, 0,2% pomada	VPH-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59.
2.	Crioterapia	-		-	VPH-45, 16, 18, 51 y 58.
		El dióxido de carbono como refrigerante		Procedimiento de “doble congelación” de dos congelaciones de 3 minutos con un intervalo de descongelación de 5 minutos.	VPH-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 6, 11, 26, 34, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 55, 57, 61, 70 y 71.
		-		-	VPH-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68.
		Nitrógeno líquido		-	*

	Terapia disponible	Producto		Aplicación	Genotipos de VPH
		El dióxido de carbono como refrigerante		Procedimiento de “doble congelación” de dos congelaciones de 3 minutos con un intervalo de descongelación de 5 minutos	Pap independientemente del genotipo de VPH.
3.	Procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa (LEEP)	La corriente eléctrica pasa a través de un asa, que se utiliza como bisturí para extirpar el tejido		Eliminación del epitelio y una pequeña cantidad de estroma subyacente de toda la zona de transformación cervical	VPH-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68.
					*
4.	Cytotoxic agents	Imiquimod 3.75% o 5% crema		Aplicación Tópica	–
		Podofilox 0.5% solución o gel			
		Sinecatequinas ungüento al15%			
		Ácido Bicloracetico 80-90%			
		Ácido Tricloroacetico acid 80-90%			
		Vidarabine/5-fluorouracil (5%)			
					**
		5-Fluorouracil (5%)		Aplicación tópica	***
		Trióxido de arsénico		Cultivo celular	Líneas Celulares de HeLa de CaCu, VPH+.
					Células HeLa (VPH-18+).
		Cisplatino, carboplatino, y oxaliplatino			Líneas de células SiHa (VPH-16+) CaSki (VPH-16+), HeLa (VPH- 18+), y UT-DEC-1 (VPH-33+).
		Imiquimod (5%)		Aplicación Tópica en crema	VPH-6, 11, 42, 44, 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52 y 56.
				250 mg crema	****
5.	Antivirales	Cidofovir Cidofovir		Intratumor, Parenteral	VPH-16/18
				Líneas de células SiHa, Caski, SCC-147, UM-SCC-47, UD-SCC-2 and UM-SCC-104.	VPH-16
				Terapia Adjuvante (7.5mg/ml)	VPH-6, 11, 16

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Acosta Altamirano, Gustavo; Romero Hernández, Serafín y Vargas Aguilar, Víctor Manuel. Infección por el virus del papiloma humano: avances en la prevención y tratamiento. 2020, 13(1): 26-49

	Terapia disponible	Producto		Aplicación	Genotipos de VPH
		Ribavirin+pegilated interferon- alfa-2b		Ribavirin oral (400mg 2 veces/ dia interferon- (120µg subcutánea once per week)	–
				Ribavirin -oral form (400 mg twice/ day) interferon- (10 million IU subcutánea cada semana	VPH-31, 52 y 6
				–	–
		Cidofovir		Aplicación Tópica	–
		Aciclovir		IV (600mg/3 veces al día)	–
		AV2® (la combinación de carvone, eugenol, geraniol, nerolidol a iguales volúmenes diluidos al 50% en aceite de oliva		Aplicación Tópica	VPH-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56 58, 59, 66 y 68
6.	Terapia Génica	Virus de Herpes simple tipo 1 expresión de timidina kinasa		Células CaSki y SiHa y VPH+	VPH-16
7.	Herbalaria	Humo de fruta seca quemada del pino		2 veces al día	–
		Paiteling		Aplicar 3 días al termino de la menstruación (en los días 1-4, 8-11 y 15-18) un total de 12 aplicaciones	VPH-16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68 y CP8304
		Carragenina	Perlas de carrageninaa reticuladas al 3%	Perlas de carragenina reticuladas al 3% de carragenina	Altos títulos VPH-16 pseudo-virus entre las células HeLa
				Carragenina en gel.	VPH-6, 11, 40, 42, 44, 54, 16, 18, 26, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82, 61, 62, 71, 72, 81, 83, 84 y 89.
		Youdujing preparación		loción externa	VPH-16/18
		Podofilotoxina (resina mixta de resina por *Podophyllum peltatum* de *Podophyllum peltatum*		20% solución	–
		Pinellia Pedatisecta		Extracto de rizoma seco (10 mg/kg/día).	Línea celular de CaSki con VPH-16.

	Terapia disponible	Producto		Aplicación	Genotipos de VPH
8.	Ranpirnase RNase	Obtenido de Rana leopardo Rana pipiens		Formulación de ranpirnasa de 1mg/ml para aplicación tópica.	Carcinoma e células escamosas infectado con VPH- A431.
9.	Terapia basada en RNAi	–		–	VPH-18+, HeLa y C4I.
		siRNAs contra genes E6/E7 de VPH-16/18		17~22 oligonucleótido de horquilla sentido y antisentido.	Líneas celulares CaSki (VPH-16+) o HeLa (VPH-18).
		VPH-16 E7 siRNA		Complejo de siARN quitosano/VPH-16 –E7.	Células CaSki que expresan VPH-16 E6 y E7.
				Complejo de nanopartículas de quitosano/ VPH-16 E7 siRNA.	
10.	Terapia Miscelánea	Cimetidina oral		30-40mg/kg día y en 3 dosis.	–
		Levamisol		5mg/kg en 3 días quincenal por 5 meses.	–
		Propionibacterium acnes o Coryneobacterium parvum		Intradermico-aplicación de 0.1ml en cultivo de verrugas, de 30–40 días intervalos por un total de hasta cinco veces.	–
		Sulfato de zinc oral		10mg/kg	-
		Terapia de Bacillus Calmette-Guérin		Aplicación local de BCG de forma mixta durante 6 semanas consecutivas	-
		Cantaridina (aislada del escarabajo de la ampolla, *Cantharis vesicatoria*)		Solución al 0.7%.	-
		Aplicación de ácido fórmico		85%	-
		Bleomicina		1U/mlat intervalos de 2 semanas.	-

* Diagnóstico por métodos histopatológicos.
** VPH escribiendo por RFLP.
*** Biopsia confirmada.
**** Detección con PCR positiva o negativa.

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Acosta Altamirano, Gustavo; Romero Hernández, Serafín y Vargas Aguilar, Víctor Manuel. Infección por el virus del papiloma humano: avances en la prevención y tratamiento. 2020, 13(1): 26-49

Los diversos avances en el desarrollo de vacunas profilácticas y terapéuticas, cobertura y regímenes terapéuticos contra el VPH ayudarán a prevenir, tratar y facilitar la erradicación de los cánceres asociados al VPH de manera eficaz y prometedora; combinar vacunas terapéuticas contra el VPH con Rt y Qt para un mejor control junto con la adopción de enfoques terapéuticos avanzados para combatir las infecciones y cánceres asociados a VPH.

CONCLUSIÓN

Los avances en vacunas profilácticas y terapéuticas, regímenes de tratamiento contra VPH eficaces; la prevención, uso de microbicidas tópicos, como la carragenina para prevenir la infección genital debida al VPH, componentes naturales, como el *Aloe vera*, cúrcuma, *Citrullus colocynthis*, sal marina dura, mirra y ajo para tratar el VPH requieren estudios sobre su utilidad; la vacunación mantiene niveles de anticuerpos más alto que el alcanzado con la infección natural (especialmente contra el VPH-16 y 18) a un nivel, elimina las dosis de refuerzo. La derivación de la secuencia de genes E6 y E7, seguida de la optimización del codón de estos genes y su uso como inmunógeno para la profilaxis eficaz. Tres vacunas profilácticas disponibles comercialmente muestran suficiente eficacia; están en progreso los intentos por desarrollar vacunas de próxima generación que sean baratas, efectivas, estables, con amplia inmunidad neutralizante cruzada. Los inmunógenos de vacunas recombinantes basados en plantas transgénicas son una alternativa atractiva y potencialmente asequible a las vacunas por inyección, las plantas comestibles pueden cultivarse localmente y distribuirse fácilmente sin capacitación o equipos especiales. Las vacunas aprobadas contra el VPH basadas en las VLP recombinantes del importante antígeno importante de la cápside del VPH L1 de alto riesgo son eficaces para controlar las infecciones por VPH, pero no tienen aplicaciones terapéuticas ni protegen contra las infecciones cutáneas; enfoques alternativos para administrar la vacuna actual de una manera más segura y asequible, con aplicación de microagujas de pseudoviriones de VPH liofilizados son termoestables. La aceptación de las vacunas contra el VPH se ha visto obstaculizada por muchos factores asociados con el lugar de residencia, cultivo y economía. La administración de estas vacunas ha sido prácticamente inexistente en países emergentes, principalmente debido a costos altos y retos técnicos de la vacunación, que requieren dosis múltiples durante un periodo de 6 meses, la refrigeración es necesaria y el almacenamiento presenta dificultades de infraestructura. Las vacunas contra el VPH son costosas, se necesitan vacunas contra el VPH de segunda generación para reducir los costos de producción de vacunas y aumentar la cobertura de inmunización.

Un epítope neutralizante subdominante en la proteína L2 de VPH es un enfoque alternativo para producir antígenos de VLP recombinantes. Otro antígeno alternativo para usar en las vacunas contra el VPH es la subunidad pentamérica o capsómero de la proteína L1 que tiene epítopos neutralizantes esenciales para inducir una respuesta inmunitaria para proteger contra el VPH. Capsómeros recombinantes expresados en *E. coli* representan un enfoque importante para reducir los costos; los capsómeros de VPH solos inducen títulos de anticuerpos más bajos que las VLP, este enfoque requerirá una optimización adicional para aumentar los títulos de anticuerpos, los pentámeros pueden liofilizarse para una mayor termoestabilidad, lo que sugiere el potencial de las formulaciones que se pueden enviar y almacenar sin refrigeración, el uso de capsómeros es una opción atractiva y asequible para desarrollar vacunas contra el VPH de segunda generación, la producción de antígenos preventivo-terapéuticos combinados, centrados en las fusiones de L2 con E7, o tanto de E6 como de E7, se encuentra en las etapas iniciales, y su eficacia terapéutica no se ha demostrado, estas vacunas terapéuticas son prometedoras. La curcumina tiene el potencial de prevenir los cánceres orales asociados al VPH mediante la inhibición selectiva de la de-

gradación de p53 mediada por el oncogén E6. Además de la vacunación, varios enfoques terapéuticos también se están volviendo populares hoy en día para contrarrestar el VPH, y si se administran en conjugación con vacunas, la enfermedad se puede combatir de una mejor manera. Entre algunas estrategias de tratamiento, la terapia fotodinámica que utiliza ácido 5-aminolevulínico se ha probado contra el VPH-6, 11, 16 y 18 y se ha observado una mayor tasa de depuración (83.9%), sin afectar la morfología del tejido cervical. La aplicación tópica de algunos compuestos citotóxicos, como podofilia, trióxido de arsénico, carboplatino o ácido tricloroacético, los interferones e inmunomoduladores como el imiquimod también se ha sugerido para eliminar las verrugas genitales y son útiles. Se han probado antivirales como cidofovir, ribavirina y aciclovir contra el VPH, pero el cidofovir se ha usado ampliamente y se administra por inhalación, existen beneficios adicionales para usarlo en aplicaciones clínicas. La enzima Ranpirnase RNase escinde los ARNbc y, en forma de ungüento de aplicación tópica, es eficaz en el tratamiento de verrugas anales.

Para las vacunas contra el VPH, las preadolescentes son el objetivo principal, pero es necesario realizar una evaluación de la eficacia en función de los costos de la vacunación, para complementar la terapia convencional, el diseño de las vacunas terapéuticas aún no está claro el alcance del beneficio o costo al que se pueden ofrecer tales beneficios a las mujeres. La eliminación de la etapa más temprana de la infección debida al VPH mediante vacunas terapéuticas es posible, tales vacunas prometen reducir el sufrimiento y costo del tratamiento para las lesiones precancerosas. La vacunación contra el VPH ha demostrado ser un hito en la historia de la prevención del cáncer. La incidencia del CaCu inducido por el VPH se reducirá drásticamente si se inmuniza a las adolescentes, y es la prioridad mundial; principalmente donde es imposible la detección de lesiones precancerosas en una etapa temprana, es desafortunado que no se realice de manera regular, la implementación de la inmunización universalmente es beneficioso, especialmente en mujeres, la vacunación en varones homosexuales es de la mayor relevancia en lo que respecta a la prevención del VPH, evaluar la orientación sexual en cada hombre es algo difícil, la vacunación universal masculina es esencial. Con el uso de la vacunación eficaz y la aplicación de potentes terapias, se espera la eliminación efectiva de la enfermedad, las combinaciones de varias terapias han ayudado a las personas a deshacerse de esta dolencia, es necesario que las autoridades de salud pública sigan siendo proactivas y, al mismo tiempo, también se necesitarán métodos innovadores para financiar la introducción de la vacuna contra el VPH y avanzar en el desarrollo de terapias potentes.

REFERENCIAS

1. Brianti P, De Flammineis E, Mercuri SR. Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiologica*. (2017) 40:80-5.
2. Palefsky JM, Hirsch MS, Bloom A. Human Papillomavirus Infections: Epidemiology and Disease Associations. Waltham: UpToDate; (2018). Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/human-papillomavirus-infections-epidemiology-and-disease-associations (Accessed June 16, 2018).
3. Fardows J, Nehar N, Laskar N, Joly SN. Human Papilloma virus vaccine: future of cervical cancer prevention. *J Enam Med Coll*. (2016) 6:157-60.
4. Dadar M, Chakraborty S, Dhama K, Prasad M, Khandia R, Hassan S, Munjal A, Tiwari R, Karthik K, Kumar D, Iqbal HMN, Chaicumpa W. Advances in Designing and Developing Vaccines, Drugs and Therapeutic Approaches to Counter Human Papilloma Virus. *Front Immunol*. 2018 Nov 12;9:2478.
5. Paul KT. "Saving lives": Adapting and adopting Human Papilloma Virus (HPV) vaccination in Austria. *Soc Sci Med*. (2016) 153:193-200.
6. Turner TB, Huh WK. HPV vaccines: translating immunogenicity into efficacy. *Hum Vaccin Immunother*. (2016) 12:1403-5.
7. Pogoda CS, Roden RB, Garcea RL. Immunizing against anogenital cancer: HPV vaccines. *PLoS Pathog*. (2016) 12:e1005587.
8. Setiawan D, Luttjeboer J, Pouwels KB, Wilschut JC, Postma MJ. Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV) vaccination in Asian populations from six countries: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol*. (2017) 47:265-76.
9. Khan L. Human papillomavirus and the HPV vaccine: where are we today? *Pediatr Ann*. (2017) 46:e2-e5.
10. Víctor Manuel Vargas-Hernández, Jean Rene Clemenceau-Valdivia, Alejandro Ortiz de la Peña y Carranza, Víctor Manuel Vargas-Aguilar. Infección por VPH y riesgo de cáncer no genital en la cabeza y el cuello. *Rev Enf Trac Gen Inf*. ene-dic 2018;11(1-4):35-40.
11. Luckett R, Feldman S. Impact of 2, 4 and 9-valent HPV vaccines on morbidity and mortality from cervical cancer. *Hum Vaccin Immunother*. (2016) 12:1332-42.
12. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson L, Peters K, Dionne M, Behre U, *et al*. Sustained immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a two-dose schedule in adolescent girls: five-year clinical data and modeling predictions from a randomized study. *Hum Vaccin Immunother*. (2016) 12:20-9.
13. Skinner SR, Apter D, Carvalho ND, Harper DM, Konno R, Paavonen J, *et al*. Human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for the prevention of cervical cancer and HPV-related diseases. *Expert Rev Vaccines.* (2016) 15:367-87.
14. Wheeler CM, Skinner SR, Rosario-Raymundo MRD, Garland SM, Chatterjee A, Lazcano-Ponce E, *et al*. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomized controlled VIVIANE study. *Lancet Infect Dis*. (2016) 16:1154-68.
15. Willame C, Rosillon D, Zima J, Angelo M-G, Stuurman AL, Vroling H, *et al*. Risk of new onset autoimmune disease in 9- to 25-year-old women exposed to human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in the United Kingdom. *Hum Vaccin Immunother*. (2016) 12:2862-71.
16. Vargas-Hernández Víctor Manuel; Acosta-Altamirano, Gustavo. Prevención primaria del cáncer cervicouterino. *Cir Cir*. 80(3): 291-300, 2012.
17. Bal-Yilmaz H, Koniak-Griffin D. Knowledge, behaviors, and attitudes about human papilloma virus among nursing students in izmir, Turkey. *J Cancer Educ*. (2017) 33:814-820.
18. Kim JJ, Burger EA, Sy S, Campos NG. Optimal cervical cancer screening in women vaccinated against human papillomavirus. *J Natl Cancer Inst*. (2017) 109:djw216.
19. Presser BE, Katz ML, Shoben AB, Moore D, Ruffin MT, Paskett ED, *et al*. Effects of an education intervention about HPV self-testing for healthcare providers and staff. *J Cancer Educ*. (2017) 10.1007/s13187-017-1164-0.
20. Yang A, Jeang J, Cheng K, Cheng T, Yang B, Wu TC, *et al*. Current state in the development of candidate therapeutic HPV vaccines. *Expert Rev Vaccines.* (2016) 15:989-1007.
21. Chatterjee S, Chattopadhyay A, Samanta L, Panigrahi P. HPV and cervical cancer epidemiology- Current status of HPV vaccination in India. *Asian Pac J Cancer Prev*. (2016) 17:3663-73.
22. Yang A, Farmer E, Lin J, Wu TC, Hung CF. The current state of therapeutic and T-cell based vaccines against human papilloma viruses. *Virus Res*. (2017) 231:148-65.
23. Pouyanfard S, Müller M. Human papilloma virus first and second generation vaccines- current status and future directions. *Biol Chem*. 2017;398:871-89.
24. Dhanda SK, Usmani SS, Agrawal P, Nagpal G, Gautam A, Raghava GP. Novel *in silico* tools for designing peptide-based subunit vaccines and immunotherapeutics. *Brief Bioinform*. 2016;18:467-78.
25. Baidya S, Das R, Kabir MG, Arifuzzaman M. Epitope design of L1 protein for vaccine production against Human Papilloma Virus types 16 and 18. *Bioinformation.* (2017) 13:86-93.
26. Gupta G, Giannino V, Rishi N, Glueck R. Immunogenicity of next-generation HPV vaccines in non-human primates: measles-vectored HPV vaccine versus *Pichia pastoris* recombinant protein vaccine. *Vaccine*. 2016;34:4724-31.
27. Morris V, Eng C. Summary of emerging targets in anal cancer: the case for an immunotherapy based-approach. *J Gastrointest Cancer*. (2016) 7:721.
28. Lee SJ, Yang A, Wu TC, Hung CF. Immunotherapy for human papillomavirus-associated disease and cervical cancer: review of clinical and translational research. *Gynecol Oncol*. (2016) 27:e51.
29. Jiang RT, Schellenbacher C, Chackerian B, Roden RB. Progress and prospects for L2-based human papillomavirus vaccines. *Expert Rev. Vaccines*. (2016) 15:853-62.
30. Boxus M, Fochesato M, Miseur A, Mertens E, Dendouga N, Brendle S, *et al*. Broad cross protection is induced by a human papillomavirus vaccine composed of L1/L2 chimeric virus-like particles in preclinical models. *J Virol*. (2016) 90:6314-25.
31. Schellenbacher C, Roden RBS, Kirnbauer R. Developments in L2-based human papilloma virus (HPV) vaccines. *Virus Res*. (2017) 231:166-75.
32. Van Damme P, Bouillette-Marussig M, Hens A, De Coster I, Depuydt C, Goubier A, *et al*. GTL001, A therapeutic vaccine for women infected with human papillomavirus 16 or 18 and normal cervical cytology: results of a phase I clinical trial. *Clin Cancer Res*. (2016) 22:3238-48.

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Acosta Altamirano, Gustavo; Romero Hernández, Serafín y Vargas Aguilar, Víctor Manuel. Infección por el virus del papiloma humano: avances en la prevención y tratamiento. 2020, 13(1): 26-49

33. Colluru VT, Johnson LE, Olson BM, McNeel DG. Preclinical and clinical development of DNA vaccines for prostate cancer. *Urol Oncol*. (2016) 34:193-204.
34. Lamprecht RL, Kennedy P, Huddy SM, Bethke S, Hendrikse M, Hitzeroth II, *et al*. Production of Human papillomavirus pseudovirions in plants and their use in pseudovirion-based neutralisation assays in mammalian cells. *Sci Rep*. (2016) 6:20431.
35. Brown D, Kulkarni AS, Pillsbury M, Luxembourg A, Saah A. Clarification on the impact of cervarix vaccination on human papillomavirus infection and cervical cancer in the United Kingdom. *Hum Vaccin Immunother*. (2016) 12:1940-2.
36. 192. Buchanan TR, Graybill WS, Pierce JY. Morbidity and mortality of vulvar and vaginal cancers: impact of 2-, 4-, and 9-valent HPV vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. (2016) 12:1352-6.
37. Vargas-Hernández VM. Editorial Vacuna nonavalente. *Enf Trac Gen Inf*. 2014-jul-ago 2015;8(2):4-5.
38. Moreira ED, Block SL, Ferris D, Giuliano AR, Iversen OE, Joura EA, et al. Safety profile of the 9-valent HPV vaccine: a combined analysis of 7 phase III clinical trials. *Pediatrics*. (2016) 138:e20154387.
39. Santarelli GD, Derkay CS. HPV vaccines for treatment and prevention of recurrent respiratory papillomatosis. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. (2016) 4:85-9.
40. Largeron N, Petry KU, Jacob J, Bianic F, Anger D, Uhart M. An estimate of the public health impact and cost-effectiveness of universal vaccination with a 9-valent HPV vaccine in Germany. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. (2016) 17:85-98.
41. Zhai L, Tumban E. Gardasil-9: A global survey of projected efficacy. *Antivir Res*. (2016) 130:101-9.
42. McKeage K, Lyseng-Williamson KA. 9-Valent human papillomavirus recombinant vaccine (Gardasil® 9): a guide to its use in the EU. *Drugs Ther Perspect*. (2016) 32:414-21.
43. Pink J, Parker B, Petrou S. Cost effectiveness of HPV vaccination: asystematic review of modelling approaches. *Pharmaco Economics* (2016) 34:847-61.
44. Esquerré M, Bouillette-Marussig M, Goubier A, Momot M, Gonindard C, Keller H, *et al*. GTL001, a bivalent therapeutic vaccine against human papillomavirus 16 and 18, induces antigen-specific $CD8^+$ T cell responses leading to tumor regression. *PLoS ONE* (2017) 12:e0174038.
45. Liu XC, Bell CA, Simmonds KA, Svensen LW, Russel ML. Adverse events following HPV vaccination, Alberta 2006-2014. *Vaccine* (2016) 34:1800-5.
46. Van Damme P, Meijer CJLM, Kieninger D, Schuyleman A, Thomas S, Luxembourg A, *et al*. A phase-III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men. *Vaccine* (2016) 34:4205-12.
47. Bonde U, Jorgensen JS, Lamont RF, Mogensen O. Is HPV vaccination in pregnancy safe? *Hum Vacc Immunotherapeut.* 2016;12:1960-4.
48. Grimaldi-Bensouda L, Rossignol M, Koné-Paut I, Krivitzky A, Lebrun-Frenay C, Clet J, *et al*. Risk of autoimmune diseases and human papillomavirus (HPV) vaccines: six years of case-referent surveillance. *J Autoimmun*. (2017) 79:84-90.
49. Miranda S, Chaignot C, Collin C, Dray-Spira R, Weill A. Huamn papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: a large cohort study of over 2 million young girls in France. *Vaccine* (2017) 35:4761-8.
50. Mouchet J, Salvo F, Raschi E, Poluzzi E, Antonazzo IC, De Ponti F, *et al*. Human papillomavirus vaccine and demyelinating diseases-A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. (2018) 132:108-18.
51. Ruiz-Sternberg AM, Moreira EDJr, Restrepo JA, Lazcano-Ponce E, Carbello R, Silva A, *et al*. Efficacy, immunogenicity and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine in Latin American girls, boys, and young women. *Papillomavirus Res*. (2018) 5:63-74.
52. Andrews N, Stowe J, Miller E. No increased risk of Guillain-Barre syndrome after human papillomavirus vaccine: a sefl-controlled case-series study in England. *Vaccine* (2017) 35:1729-32.
53. Chang H, Lee HL, Yeo M, Kim JS, Shin DI, Lee SS, *et al*. Recurrent optic neuritis and neuromyelitis optica-IgG following first and second human papillomavirus vaccinations. *Clin Neurol Neurosurg*. (2016) 144:126-8.
54. Geier DA, Geier MR. Quadrivalent human papillomavirus vaccine and autoimmune adverse events: a case-control assessment of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) database. *Immunol Rev*. (2017) 65:46-54.
55. Banister CE, Liu C, Pirisi L, Creek KE, Buckhaults PJ. Identification and characterization of HPV-independent cervical cancers. *Oncotarget*. (2017) 8:13375-86.
56. Fu Y, Bao Y, Hui Y, Gao X, Yang M, Chang J. Topical photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for cervical high-risk HPV infection. *Photodiag Photodyn Ther*. (2016) 13:29-33.
57. Mutombo AB, Tozin R, Simoens C, Lisbeth R, Bogers J, Van Geertruyden J-P, *et al*. Efficacy of antiviral drug AV2 in the treatment of human papilloma virus–associated precancerous lesions of the uterine cervix: arandomized placebo-controlled clinical trial in Kinshasa, DR Congo. (KINVAV study). Contemp Clin Trials Commun. (2017) 8:135-9.

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Acosta Altamirano, Gustavo; Romero Hernández, Serafín y Vargas Aguilar, Víctor Manuel. Infección por el virus del papiloma humano: avances en la prevención y tratamiento. 2020, 13(1): 26-49

58. Novetsky AP, Keller MJ, Gradissimo A, Chen Z, Morgan SL, Xue X, *et al*. *In vitro* inhibition of human papillomavirus following use of a carrageenan-containing vaginal gel. *Gynecol Oncol*. (2016) 143:313-8.
59. Lin J, Chen L, Qiu X, Zhang N, Guo Q, Wang Y, *et al*. Traditional Chinese medicine for human papillomavirus (HPV) infections: a systematic review. *Biosci Trends.* (2017) 11:267-73.
60. Squiquera L, Taxman DJ, Brendle SA, Torres R, Sulley J, Hodge T, *et al*. Ranpirnase eradicates human papillomavirus in cultured cells and heals anogenital warts in a phase I study. *Antivir Ther*. (2017) 22:247-55.
61. Ben-Avi R, Farhi R, Ben-Nun A, Gorodner M, Greenberg E, Markel G, *et al*. Establishment of adoptive cell therapy with tumor infiltrating lymphocytes for non-small cell lung cancer patients. *Cancer Immunol Immunother*. (2018) 67:1221-30.
62. Bhadauria P, Hockenberry K, Jiang Z, Christensen N, Dadachova E, Phaeton R. Serial monoclonal antibody administration demonstrates theraprutic effects via induction of apoptosis in HPV related cervical cancer. *J Immunol*. (2016) 196:214-9.
63. Maldonado AE, Osorio PMO, Moreno VA, Martínez GLA, Melo PME, Enriquez MZI, et al.Effectiveness of photodynamic therapy in elimination of HPV-16 and HPV-18 associated with CIN I in Mexican women. *Photochem Photobiol*. (2017) 93:1269-75.
64. Hu Z, Liu L, Zhang W, Liu H, Li J, Jiang L, *et al*. Dynamics of HPV viral loads reflect the treatment effect of photodynamic therapy in genital warts. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. (2018) 21:86-90.
65. Kim HS, Kwon JE, Kim JH, Kim A, Lee NR, Kim M, et al. Efficacy of loop electrosurgical excision procedure with cold coagulation for treating cervical intraepithelial neoplasia: a two center cohort study. *Obstet Gynecol Sci*. (2017) 60:200-6.
66. Akhtar A, Wang SX, Ghali L, Bell C, Wen X. Effective delivery of arsenic trioxide to HPV-positive cervical cancer cells using optimised liposomes: a size and charge study. *Int J Mol Sci*. (2018) 19:E1081.
67. Tao P, Zheng W, Meng X, Chen J, Sun A, Shou Q, et al. Effect of paiteling on human papillomavirus infection of the cervix. *Mol Clin Oncol*. (2017) 7:957-64.
68. Zhang M, Yu Y, Zhang H, Huang H, Cai Q, Kang Y, et al. Efficacy of a Carrageenan Gel Against Transmission of Cervical HPV (CATCH): Interim Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2B Trial Collaborators, Affiliations expand Clin *Microbiol Infect.* 2019;25(2):210-216
69. Dadar M, Chakraborty S, Dhama K, Prasad M, Khandia R, Hassan S, Munjal A, Tiwari R, Karthik K, Kumar D, Iqbal HMN Chaicumpa W (2018) Advances in Designing and Developing Vaccines, Drugs and Therapeutic Approaches to Counter Human Papilloma *Virus. Front. Immunol*. 9:2478.
70. Recanati MA, Kramer KJ, Maggio JJ, Chao CR. Cantharidin is superior to trichloroacetic acid for the treatment of non-mucosal genital warts: a pilot randomized controlled trial. *Clin Exp Obstet Gynecol*. (2018) 45:383-6.

CASO CLÍNICO

Lesión escamosa intra-epitelial de bajo grado asociada a lupus eritematoso sistémico. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Sergio Bruno Muñoz Cortés*, Cynthia Flores Corro*, Diana Karen Cortés Contreras*

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de virus del papiloma humano (VPH) genital se incrementa en mujeres con Lupus Eritematoso Sistémico (LES), en comparación con la población general, 12-20% frente a 7%, con prevalencia del VPH-16.[1] El LES es una enfermedad autoinmune multisistémica de etiología desconocida de predominio en mujeres en edad reproductiva, con alteraciones inmunológicas, innata o adaptativa o ambas.[2] La progresión de la infección por VPH a cáncer de cuello de útero (CaCu) en mujeres inmunocomprometidas es controvertida. Los fármacos inmunosupresores favorecen la persistencia de infección por VPH y mayor riesgo de HSIL, comparado con las que reciben hidroxicloroquina.[3,4] Hasta 16% se reporta citología anormal en pacientes con LES que reciben ciclofosfamida.[5]

Se recomienda para enfermedades reumáticas autoinmunes el uso de vacunas con virus atenuados, las cuales se administran independientemente del manejo antirreumático, modificadores biológicos (excepción del Ritubzimab) y glucocorticoides, ya que éstos no afectan la respuesta inmune contra las vacunas. Se deben administrar tres dosis de la vacuna contra el VPH, 0, 1 a 2 y 6 meses, independientemente de la edad.[6,7]

OBJETIVO

Presentar el caso de una paciente con LES asociado a LSIL persistente, y abordar la falta de recomendaciones en el manejo de estas pacientes.

NIVEL DE RECOMENDACIÓN

El tamizaje del CaCu debe comenzar a los 21 años de mujeres con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o con inmunosupresión y requieren tamizaje más frecuente para CaCu[8] con citología.[9]

MATERIAL Y MÉTODOS

Paciente de 19 años, referida al Servicio de Colposcopia del HGM por hemorragia postcoito con LSIL; sus antecedentes de importancia: nuligesta, múltiples parejas sexuales, soltera, leve tabaquismo. Se diagnostica LES hace 3 años, bajo tratamiento inmunosupresor (metrotrexate y hidroxicloroquina) y glucocorticoide (prednisona).

Se inicia control con seguimiento colposcópico y citológico de forma semestral durante 2 años con resultado sin alteraciones y positivo a LSIL (figura 1), respectivamente, por lo que siguió con vigilancia.

* Servicio de Colposcopia, U-112, del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

Muñoz Cortés, Sergio Bruno; Flores Corro, Cynthia y Cortés Contreras, Diana Karen. Lesión escamosa intra-epitelial de bajo grado asociada a lupus eritematoso sistémico. Reporte de un caso y revisión de la literatura. 2020, 13(1): 50-52

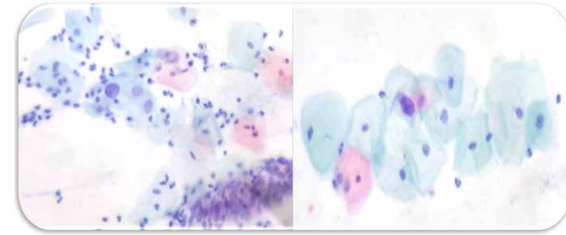


Fig. 1. Microfotografía se observan las células intermedias con presencia de pérdida de la relación Núcleo/Citoplasma secundaria a crecimiento del núcleo de más de dos veces su tamaño, con ligera irregularidad de su membrana y leve hipercromasia.

Posteriormente presenta hallazgos colposcopicos menores compatibles con LSIL, y se toma biopsia dirigida cervical, corroborando el diagnóstico y se efectúa vaporización con láser. A los 6 meses se encuentra LSIL persistente cervical con extensión en paredes vaginales (ver figuras 2 y 3) que confirma histopatológicamente (ver figura 4), se realiza por segunda ocasión vaporización láser sin complicaciones; en el seguimiento post-tratamiento a los 2 meses se observa epitelio escamoso en proceso de reepitelización (ver figura 5).

Fig. 2.

Fig. 3.

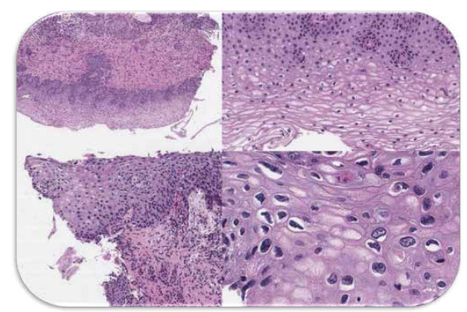


Fig. 4. En los cortes histológicos se observa zona de transformación con epitelio exocervical con lesión caracterizada por retención de la maduración de las células escamosas que afecta el tercio basal del espesor epitelial con atipia coilocítica en estratos superiores; el epitelio endocervical tiene infiltrado linfoide asociado escaso.

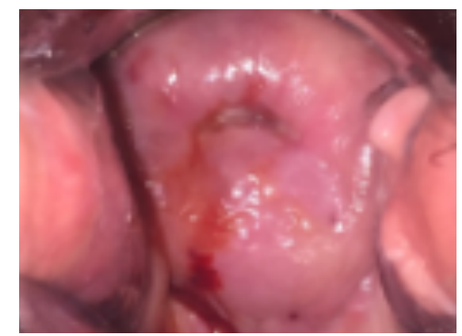


Fig. 5.

Muñoz Cortés, Sergio Bruno; Flores Corro, Cynthia y Cortés Contreras, Diana Karen. Lesión escamosa intra-epitelial de bajo grado asociada a lupus eritematoso sistémico. Reporte de un caso y revisión de la literatura. 2020, 13(1): 50-52

REFERENCIAS

1. Aubina, F, *et al*. Genital human Papillomavirus infection in patients with autoimmune inflammatory diseases. *Joint Bone Spine*. 2011; 78: 460-465
2. La Paglia, *et al*. One year in review 2017: Systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2017; 35: 551-561.
3. SC-Kim, *et al*. Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2014; 0:1-8.
4. CH Feldman *et al*. Risk of Cervical Cancer in SLE Patients Receiving Immunosuppressives. *Lupus.* 2016; 0, 1-8.
5. Mosca M, *et al*. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:1269-1274.
6. Rotstein, IH, *et al*, HPV infection and vaccination in Systemic Lupus Erythematosus patients: what we really should know. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):12.
7. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. Weekly epidemiological record, No. 19, 12 May 2017.
8. *Cervical Cancer Screening and Prevention.* The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin. Vol. 128, No. 4, October 2016.
9. Prevención y detección oportuna del cáncer cérvico uterino en el primer nivel de atención, Guía de práctica clínica 2011.
10. *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology.* 2013.

Pap Plus®
PCR, VPH-AR/ Matriz de Biomarcadores P16 y Ki-67 en base líquida