
Curso Anual de Auditoria Médica del Hospital Alemán

2009

Director: Dr. Agustín Orlando

MONOGRAFÍA

Potencial Impacto de la Vacunación Masiva contra el Virus del Papiloma Humano

Dr. Armando Cardahi
Dra. Liliana Majul
Dra. Mariana Quiroga
Dra. Estrella Sananes
Dra. Analía Scherpa



Introducción	4
Historia Natural de la Enfermedad	5
El rol etiológico de la infección por HPV	5
Biología Molecular del HPV	5
Bases moleculares del cáncer cervical.....	6
Generalidades	6
Genes relacionados con el desarrollo del cáncer.....	6
El ciclo celular	7
La apoptosis	8
Papilomavirus Humano	10
El ciclo de vida del HPV	10
El Proceso de Transformación.....	11
Características de la Infección.....	11
Inmunología de la Infección	14
Metodología diagnóstica	14
Tratamiento	15
Condilomas.....	15
SIL de bajo grado	15
SIL de alto grado.....	15
Vacunación por HPV	16
El HPV en la Infancia	18
Transmisión en la infancia.....	18
Conducta clínica frente al HPV genitoanal en la infancia	18
El HPV en la adolescencia	19
Factores que favorecen la infección por HPV en adolescentes:	21
Recomendaciones preventivas para los adolescentes.....	21
Epidemiología de Cáncer Cervicouterino	22
Carga de enfermedad en Argentina.....	22
Políticas Sanitarias	27
Resultados en países desarrollados	29
Experiencia Argentina y de América Latina	29

Alcances de las políticas de prevención	30
Análisis de Costos	32
Conclusiones	33
Referencias Bibliográficas.....	34

Introducción

Los diferentes servicios de ginecología hospitalarios y privados vienen trabajando desde hace mucho tiempo en pos de la prevención del cáncer del cuello uterino, promoviendo la utilización de los métodos convencionales de detección (Papanicolaou y colposcopia), que conforman lo que se denomina prevención secundaria.

En aquellos países donde esta metodología fue aplicada en forma sistemática y masiva, ha disminuido notoriamente la incidencia y mortalidad por cáncer invasor del cuello uterino.

En nuestro país teniendo en cuenta factores socioeconómicos y de educación, la prevención secundaria ha sido utilizada en forma oportunista solo en aquellas mujeres con acceso a la salud, por no contar con un Programa Nacional continuo de detección precoz de cáncer del cuello uterino.

El conocimiento del HPV como agente partícipe necesario, pero no suficiente para el desarrollo de cáncer del cuello uterino ha permitido que los investigadores hayan desarrollado un método de prevención primaria a través de la aplicación de una vacuna contra este agente etiológico, creando en la mujer un alto nivel de inmunidad por medio de anticuerpos específicos.

Esta experiencia que ya lleva seis años no es suficiente para erradicar la neoplasia cervical, dado que cubre los tipos virales 16 y 18, generadores de aproximadamente 70% de todos los cánceres de cuello uterino. Los datos publicados a la fecha muestran una eficacia cercana al 100% para prevenir la infección y el desarrollo de lesiones relacionadas a los tipos virales incluidos en la vacuna, en la población no expuesta previamente al virus. Esta situación se da idealmente en aquellas niñas y adolescentes que no hayan iniciado sus relaciones sexuales.

Consideramos bienvenida la aparición de la prevención primaria y en esta monografía evaluaremos el eventual impacto de un plan de vacunación masiva contra el HPV, con toda la cautela del caso teniendo en cuenta la falta de tiempo para la demostración de efectividad e inocuidad.

Finalmente es fundamental remarcar que el Papanicolaou y la colposcopia, métodos de prevención secundaria deben aplicarse masivamente a toda la población femenina inclusive a las mujeres que hayan recibido la vacunación.

El rol etiológico de la infección por HPV

A mediados de la década de los 70, se postuló un eventual papel del HPV en el modelo del cáncer de cuello uterino, como enfermedad asociada a la actividad sexual. Posteriormente, fue difícil encontrar evidencias adecuadas del rol etiológico del HPV, principalmente por inconsistencias en los estudios epidemiológicos y por la importante variabilidad de la detección de ADN de HPV por técnicas de hibridación, que llegó a arrojar resultados tan dispares como del 15 al 92%ⁱ.

Afortunadamente el advenimiento de las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa, incremento de manera significativa la sensibilidad para la detección de ADN de HPV y surgieron los estudios epidemiológicos moleculares que evidenciaron el papel central del HPV en la carcinogénesis del cuello uterino.

Actualmente se acepta que la infección por HPV de alto riesgo es un elemento necesario mas no suficiente para el desarrollo del cáncer de cuello uterinoⁱⁱ.

El riesgo relativo que confiere la infección por este virus, se ha valorado entre 50 y 150, valores que posiblemente sean la mas fuerte asociación detectada hasta el momento en epidemiología oncológica .

Biología Molecular del HPV

La infección por el Papilomavirus Humano (HPV) es una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes en el género humano. Algunos hechos fundamentales respecto a su historia natural, infectividad y riesgo de progresión a lesiones precancerosas o cancerosas está siendo cada vez mejor comprendido.

El Papilomavirus Humano es un virus ADN de doble cadena circular, de pequeño diámetro y bajo peso molecular que pertenece a la familia Papovaviridae, y es capaz de integrarse al ADN de la célula que infectanⁱⁱⁱ.

El ADN del HPV posee 3 regiones de genes: temprana (Early), de los cuales debemos conocer a E2, que comienza la integración viral con el ADN de la célula infectada y E6 y E7, que son las verdaderas oncoproteínas del HPV y los genes de la región tardía (Late), entre ellos L1 y L2 que componen la cápside viral y tienen propiedades antigénicas y LCR (región larga de control) que posee genes para la replicación y transcripción viral.

Generalidades

Para poder comprender como la infección por un HPV de alto riesgo conduce al desarrollo de una neoplasia es necesario conocer algunos conceptos: por un lado, como se desarrolla el proceso de carcinogénesis, y por el otro, como la desregulación de la muerte celular programada apoptosis, el producto de los genes supresores de tumor p53 y Rb y sus interacciones con algunas de las proteínas codificadas por el HPV, constituyen componentes claves de una trama molecular que después de interactuar durante varios años conducen al desarrollo de un cáncer de cuello uterino.

Toda neoplasia se halla constituida por una acumulación desorganizada de células, y esta acumulación de células puede producirse por dos mecanismos, no excluyentes, ya sea porque las células proliferaron en forma incontrolada por una desregulación del ciclo celular o porque las células que tendrían que haber muerto de forma natural, no lo hicieron por una desregulación en el proceso apoptótico o de muerte celular programada.

El proceso de carcinogénesis, por el cual una célula normal se convierte en una célula transformada es muy complejo y presenta varias facetas y múltiples etapas. Se requiere de mucho tiempo y en el caso del cáncer de cuello uterino se estima que se necesitan varios años e incluso décadas.

Se necesitan en general varias mutaciones (se entiende por mutación un cambio heredable en el genoma), u otras anomalías genéticas para convertir una célula normal en una célula neoplásica, el número de mutaciones es variable, pueden ser cinco o seis hasta veinte o más. Las mutaciones afectan genes específicos relacionados con el desarrollo del cáncer, ya sea llevando a un aumento de su función, como en el caso de los oncogenes, o a una pérdida de ella, como en los genes supresores de tumor.

Genes relacionados con el desarrollo del cáncer

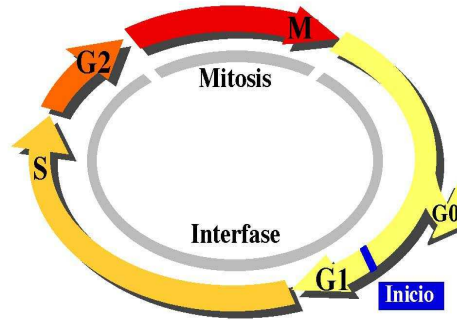
1. Oncogenes.
2. Genes supresores de tumor.
3. Genes reguladores de la muerte celular programada (apoptosis).
4. Genes de reparación del ADN.
5. Genes de la inmortalización celular.

Las mutaciones que afectan a estos genes deben ser estables y para que una mutación se convierta en estable y pase a la descendencia, la célula debe lograr dividirse antes que el daño genético detectado y reparado.

En el caso del cáncer de cuello uterino, la inactivación o pérdida de función de un gen es reemplazada por un mecanismo alternativo denominado inactivación funcional. En este caso al comienzo del proceso carcinogénico no hay una mutación o daño genético que afecte a un gen determinado, en su lugar se produce una inactivación funcional del producto de ese gen por interacción con proteínas codificadas por el HPV (la interacción entre proteínas puede inactivar a una de ellas o favorecer su rápida degradación y de esta forma anular su función).

En el caso de los HPV de alto riesgo (HPV 16 y 18), las proteínas virales E6 y E7 interactúan con las proteínas celulares p53 y pRb respectivamente, determinando su degradación o inactivación.

El ciclo celular



Durante el proceso carcinogénico, el ciclo celular y sus mecanismos reguladores cumplen una importante función. El ciclo celular se halla constituido por cuatro fases o etapas denominadas G1, S, G2, y M. Las fases G1 y G2 son fases preparatorias donde se produce la síntesis de ARN y de proteínas, durante la fase S se produce la síntesis y replicación del ADN, y por último, durante la fase M, la célula entra en mitosis, se segregan los cromosomas y la célula se divide en dos. Se designa fase G0 a la fase en la cual la célula ya no se divide más o sale del ciclo celular y entra en estado de quiescencia.

La proliferación celular normal sigue esta secuencia ordenada de pasos (G1, S, G2, y M) bajo un estricto control, permitiendo o impidiendo la prosecución del ciclo celular. Existen varios puntos de control a lo largo del ciclo celular que controlan esta progresión, pero el lugar más importante en la regulación y control se halla ubicado entre las fases G1-S y es en esta transición de fases donde se toma la decisión de si la célula se divide o no y si gasta energía para replicar su ADN. A este lugar se lo conoce como checkpoint o punto de control.

La progresión del ciclo celular a lo largo de sus fases, se halla regulada por complejos moleculares de proteínas compuestas por dos subunidades, una con actividad catalítica denominada quinasa dependiente de ciclina CDK, y otra con una función reguladora sobre la anterior denominada ciclina. Existen varios tipos de ciclinas, las cuales se designan con letras (ciclinas A, E, D, B, etc) y varios tipos de CDK (CDK1, CDK2, CDK7, etc.), cada una con una determinada ciclina y una fase específica del ciclo celular.

Cuando una célula normal recibe una señal para proliferar, las ciclinas aumentan su concentración y se unen con las quinasas dependientes de ciclinas específicas, formando un complejo ciclina/CDK activo, este se encarga de fosforilar distintas proteínas blanco cruciales para promover la progresión del ciclo celular, como por ejemplo, la proteína Rb(pRb), producto del gen supresor de tumor de Rb (retinoblastoma).

Por otro lado, existe una familia de pequeñas proteínas denominadas ICDK/C (inhibidores de los complejos ciclina/quinasas dependientes de ciclina), que se encargan de inhibir la actividad del complejo C/CDK y de esta manera detener la progresión del ciclo celular cuando se detecta alguna anomalía. Dentro de esta familia de proteínas inhibitoras, se encuentran las proteínas p21, p27, p57, p15, etc.

La progresión del ciclo celular en esta forma armónica puede verse afectada por uno o varios factores que actuando en forma aislada o en conjunto llevan a su desregulación. En la transición de fase G1-S es donde se producen los cambios con consecuencias más peligrosas. A este nivel se pueden inactivar varias proteínas, ya sea por una mutación del gen o por una inactivación funcional. En este punto, las tres proteínas más importantes son pRb, la p53, y la p21.

La proteína pRb, es una fosfoproteína nuclear, que cumple un importante rol en la regulación del ciclo celular, y en la transición de fases G1-S y la diferenciación celular,

presenta en su parte central una estructura en forma de hendidura o bolsillo que le permite alojar o secuestrar, factores de transcripción nuclear, que son necesarios para la progresión del ciclo celular y para conducir la maquinaria de replicación del ADN.

La función de la proteína pRb, cuya concentración permanece fija a lo largo de todo el ciclo celular a diferencia de las ciclinas, es regulada sobre la base de su estado de fosforilación. Así, la proteína pRb, se encuentra en dos formas: subfosforilada e hiperfosforilada; en el primer caso, la proteína se encuentra en forma activa, secuestrando los factores de transcripción E2F y DP1 y actuando de esta forma como un freno para el ciclo celular. Por otro lado si la célula recibe una señal para dividirse, el complejo ciclina/quinasa dependiente de ciclina se encarga de fosforilar la proteína pRb, la cual pasa a su forma inactiva (hiperfosforilada), liberando del bolsillo o hendidura los factores de transcripción que son necesarios para las fases siguientes del ciclo celular.

La proteína p53, es el producto de un gen supresor de tumor p53, es también una fosfoproteína nuclear pero su principal función aquí es la de controlar la progresión del ciclo celular monitoreando la integridad del ADN. La concentración de la proteína p53 en células normales es baja y posee una vida media de aproximadamente veinte minutos. Los niveles de p53 sufren un rápido incremento cuando se detecta algún tipo de daño que afecte al ADN y, por lo tanto, a la integridad del genoma.

Una vez detectado el daño, la p53 actuando como un factor de transcripción se encarga de activar o reprimir genes necesarios para solucionar el problema, tales como los encargados de detener el ciclo celular, reparar el daño al ADN o iniciar el proceso apoptótico (p21, BAX, etc). Si p53 detecta un daño en la secuencia de nucleótidos del ADN y este daño es reparable, activa la transcripción de varios genes de los cuales el más importante es el p21, que codifica la proteína p21, esta proteína se encarga de regular el ciclo celular en forma negativa en la transición de fase G1-S, inhibiendo el complejo ciclina/CDK que queda incapacitado para fosforilar la proteína pRb para inactivarla y permitirle liberar los factores de transcripción nuclear necesarios para la progresión del ciclo celular (E2F y DP1), deteniendo en esa forma el ciclo celular.

La apoptosis

Si el daño celular es extenso o si es irreparable, p53, activa otros genes (Bax, Bid, Bad, etc), los cuales a su vez se encargan de activar los mecanismos que llevan a la muerte por apoptosis de esa célula, un acto altruista por el cual la célula se sacrifica suicidándose en bien del resto de las células y evita de esta manera que el daño sea transmitido a la descendencia.

La apoptosis es una forma activa de muerte celular que puede observarse tanto en condiciones fisiológicas, como patológicas (enfermedades neuro degenerativas, Sida, Cáncer, etc.), afecta a células aisladas, y no genera reacción inflamatoria. Se caracteriza por una serie de cambios que incluyen: retracción celular, formación de protrusiones citoplasmáticas, condensación de la cromatina con fragmentación nuclear y generación de cuerpos apoptóticos.

Distintos agentes pueden inducir el proceso apoptótico tales como radiación ionizante, hipertermia, isquemia leve, agentes quimioterápicos, etc.

Cuando una célula tiene un daño en su ADN, no lo repara y logra completar un ciclo de división, este daño pasa a ser fijo y permanente, por lo tanto, pasa a estar presente en toda la descendencia de la célula (primera mutación para proceso de transformación celular). La

p53 actúa como un guardián del genoma impidiendo que se acumulen mutaciones que podrían llevar a la transformación celular neoplásica.

Un hecho muy importante de remarcar es que la gran mayoría de las neoplasias malignas humanas (mas del 50%) presentan una mutación que afecta al gen p53; esto crea un doble problema.

Por un lado, se permite la acumulación de mas mutaciones, ya que los mecanismos para detectarlas y repararlas están anulados, y por el otro, como las mayores modalidades de tratamiento oncológico (radio y quimioterapia), se basan en la generación de daño principalmente al ADN y posterior inducción de apoptosis.

Este proceso se vería afectado al estar mutado el gen que regula la vía apoptótica p53 dependiente, lo que determina una resistencia o disminución en la eficacia terapéutica.

El ciclo de vida del HPV

Los HPV son virus ADN de tamaño pequeño, que miden aproximadamente de 45 a 55 nm de diámetro, no poseen envoltura y se hallan constituidos por 72 capsómeros dispuestos en una estructura icosaédrica y se caracterizan por replicar en el núcleo de las células del epitelio escamoso.

El genoma viral consiste en una doble cadena circular de ADN con una longitud aproximada de 8000 partes de base. Todas las secuencias encargadas de codificar las proteínas virales están restringidas a una sola cadena. A estas regiones se las designa con la letra E (Early: temprano) y L (Late: tardío), para indicar la secuencia temporal de su expresión durante el ciclo viral. El genoma posee además una región no codificante de aproximadamente 1000 pares de base, encargadas de regular la expresión de las secuencias codificantes.

Los genes E se encargan de codificar proteínas tempranas que son necesarias para la replicación viral y la transformación de la célula infectada. A estas proteínas E se las designa como E1, E2 E4 E5 E6 y E7, y se las puede detectar en las áreas proliferativas del epitelio infectado. Los genes L, de los cuales existen dos: L1 y L2, se encargan de codificar en forma tardía las proteínas estructurales del virus y se expresarán solamente en los sectores diferenciados del epitelio (capas más superficiales).

El ciclo viral se halla estrechamente vinculado con el grado de diferenciación de la célula epitelial, de tal forma que a nivel de las células basales (las únicas con capacidad proliferativa) se expresan los genes tempranos y a medida que la célula madura, se diferencia y asciende hacia las capas más superficiales, se intensifica la replicación viral.

A este nivel se expresan los genes que codifican las proteínas estructurales de la cápside, permitiendo la encapsidación del genoma y la producción de viriones.

Durante el ciclo de vida de HPV se pueden distinguir dos estadios biológicos: la infección o estadio no productivo y la infección estadio productivo. En el primer caso, también conocida como infección latente, el HPV permanece en un bajo número de copias en forma episomal, replicándose junto con el ADN de la célula huésped. Este estadio se desarrolla en el compartimiento de células basales y se caracteriza por no generar viriones infecciosos. No produce alteraciones epiteliales, ni citológicas, ni histológicas solo puede ser detectado mediante técnicas moleculares.

La infección productiva se desarrolla en el compartimiento de células suprabasales produciendo gran cantidad de ADN viral (Viriones infecciosos). Aquí el proceso de replicación del ADN viral es independiente de la síntesis del ADN cromosómico de la célula huésped, el epitelio presenta alteraciones morfológicas, en forma de koilocitosis o como lesión intraepitelial escamosa de bajo grado.

La duración del proceso infeccioso puede ser transitoria o persistente. La infección transitoria es de corta duración (aproximadamente ocho meses) y existiría una regresión del proceso infeccioso. La mayoría de las infecciones anogenitales, tienden a ser transitorias. Se denomina infección persistente a aquellos casos en los cuales se detecta el mismo tipo de HPV dos veces durante un periodo de doce meses. En estos casos la paciente pasas a ser considerada "de alto riesgo".

El Proceso de Transformación

El punto de partida del proceso carcinogénico se inicia en las células basales, células de reserva o stem cells del epitelio de la zona de unión escamocolumnar, únicas células con capacidad de división y potencialidad de diferenciarse siguiendo la línea escamosa, glandular o neuroendocrina.

Las partículas virales acceden a las células basales a través de defectos en la superficie epitelial, consecuencia de pequeños micro traumas producidos durante el coito. La elección de la zona de unión escamocolumnar como sitio de inicio del proceso de transformación neoplásica se explica porque es una zona de fragilidad mecánica e inmunológica., con una menor densidad de células de Langerhans.

El periodo de incubación (tiempo transcurrido entre la exposición al virus y el desarrollo de lesiones visibles), es muy variable, puede ir de semanas a meses. Los HPV son estrictamente huésped específico y de acuerdo con su tropismo se clasifican en cutáneos y mucosos.

El 99% de las neoplasias cervicales malignas contienen ADN de HPV de alto riesgo. Los HPV pueden ser detectados no solo en los cánceres de cuello uterino, sino también en sus lesiones precursoras (displasia/CIN/SIL).

Así, los HPV de alto riesgo, después de actuar durante cierto tiempo causarían la transformación de la célula infectada, interfiriendo con la acción de proteínas claves encargadas de regular el ciclo celular y la apoptosis, estimulando a receptores para distintos factores de crecimiento y activando enzimas responsables de inducir la inmortalidad celular.

Características de la Infección

El virus tiene alta afinidad por la piel, mucosas y semimucosas (cutáneo y mucosotrópico), produciendo infecciones a nivel de todo el tracto genital inferior en la mujer; e infectando también a la pareja masculina. Las lesiones características producidas por el HPV son los condilomas y las lesiones precancerosas y cancerosas del cuello uterino^{iv}.

Las lesiones por HPV no son exclusivamente genitales, sino que también las podemos encontrar en distintos órganos de la economía. Podemos encontrar lesiones causadas por HPV en: cuello uterino, vagina, vulva, escroto, pene, vejiga, uretra, ano, periné, área perianal, lengua, laringe, cavidad bucal, piel, esófago.

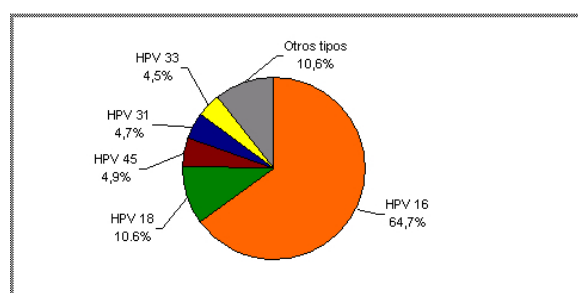
Existen distintos genotipos de papilomavirus, que han sido detectados mediante técnicas de PCR. De acuerdo con el ADN presente en el genoma viral, a la fecha son más de 100 genotipos distintos de HPV los que se han detectado y se los ha ido denominando en forma numérica.

Los tipos 6 y 11 están presentes en el 90% de las verrugas genitales. Los tipos 16 y 18 en casi el 70% de los carcinomas de cuello uterino. Esto lleva a clasificar a los tipos de HPV de acuerdo con su riesgo oncogénico de la siguiente forma:

Bajo riesgo oncogénico: 6, 11, 40, 42, 44, 61

Alto riesgo oncogénico: 16, 18, 30, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 53, 56, 58, 66

Prevalencia de tipos de HPV en Argentina



La nomenclatura de las lesiones producidas por el HPV en el cuello del útero ha ido cambiando a través de los años de la siguiente manera:

Reagan (1959)	Richart (1970)	Bethesda (1990)
	CVP-CVA	SIL de bajo grado (LSIL)
Displasia leve	CIN I	SIL de bajo grado (LSIL)
Displasia moderada	CIN II	SIL de alto grado (HSIL)
Displasia grave	CIN III	SIL de alto grado (HSIL)
Carcinoma in situ	CIN III	SIL de alto grado (HSIL)

CIN: cervical Intraepithelial Neoplasia

SIL: Squamous Intraepithelial Lesion (L: Low / H: High)

La infección por HPV generalmente se produce en el inicio de la actividad sexual y las lesiones se encuentran con alta frecuencia en las mujeres jóvenes, siendo la década entre los 20 y 30 años la de mayor frecuencia⁷.

Esto es debido a que en esta etapa de la vida de la mujer existe un hecho fisiológico en la anatomía del cuello uterino que es la existencia de las células metaplásicas de la Zona de Transformación, células inmaduras con gran actividad mitótica, en cuyos núcleos el virus se replica, para luego infectar capas celulares más superficiales.

En las primeras etapas de la infección, el HPV permanece en estado latente en la célula produciendo lesiones de bajo grado, que se mantienen así cuando el tipo involucrado es un HPV de bajo riesgo oncogénico.

El 70% de las adolescentes adquiere una infección por HPV en los primeros cinco años de actividad sexual, de ellas un 70% será capaz de limitar la infección y el resto desarrollará lesiones intra epiteliales que si no son diagnosticadas y tratadas oportunamente podrán avanzar al cáncer cervical.

Cuando el HPV involucrado es de alto riesgo, luego de permanecer en estado de latencia, el virus entra al núcleo de la célula huésped, pasando a integrarse con el genoma celular, dando lugar a lesiones intraepiteliales de alto grado e inclusive al Carcinoma Invasor; ya que altera el genoma de la célula huésped.

No sólo el tipo de HPV infectante es necesario para el desarrollo de una neoplasia intraepitelial, sino que hay factores propios del huésped que también son determinantes, como son los estados de inmunodepresión (corticoterapia crónica, trasplante hepático o renal, embarazo, SIDA, stress, etc.); así como también algunas características propias del comportamiento de las personas, como ser: número de parejas sexuales, método anticonceptivo, cigarrillo, alcohol, consumo de drogas, estado nutricional, etc. La infección por HPV puede ser :

1. Clínica: es cuando las lesiones se identifican por la observación a simple vista (verrugas genitales o condilomas acuminados)
2. Subclínica: es la forma más frecuente de presentación de la infección por HPV. Las lesiones subclínicas se detectan mediante la colposcopia y el Papanicolaou.

- Latente: la presencia del virus se detecta únicamente por técnicas de hibridización, hallando ADN viral en células de los tejidos comprometidos.

El diagnóstico de certeza para el tratamiento de las lesiones producidas por HPV debe hacerse exclusivamente por anatomía patológica de una biopsia de la lesión. En las primeras etapas de la infección nos encontramos con lesiones de bajo grado y se requiere un tiempo de evolución para el desarrollo de lesiones de alto grado.

Las estadísticas más importantes en cuanto a la historia natural de la infección por HPV fueron publicadas por Östor en 1993^{vi}; donde figuran las siguientes tasas de regresión, persistencia y progresión de las lesiones por HPV.

	REGRESIÓN	PERSISTENCIA	PROGRESIÓN	
			CIS	INVASIÓN
CIN I	57%	32%	11%	1%
CIN II	43%	35%	22%	5%
CIN III	32%	<56%	-	>12%

Como vemos, incluso el CIN III tiene posibilidades de regresión hasta en un 32% de los casos; de todas maneras todas las lesiones de CIN III deben ser tratadas con métodos escisionales, con el fin de prevenir muertes por cáncer de cuello uterino; ya que a la fecha no podemos predecir cuales lesiones van a progresar a la invasión y cuales van a regresar.

El cáncer de cuello uterino es una enfermedad potencialmente prevenible para lo cual se requiere del esfuerzo combinado de pacientes, médicos, citólogos y patólogos. Gloria Ho y Robert Burck, trabajando con pacientes adolescentes, evaluaron la tasa de regresión de las lesiones de bajo grado por HPV y observaron que a mayor tiempo de persistencia de las mismas eran menores las posibilidades de regresión.

Los hallazgos fueron los siguientes: cuando la lesión persistía los primeros 6 meses el 31% presentaban regresión espontánea; los segundos 6 meses de persistencia la tasa de regresión espontánea era del 39%; sin embargo, cuando la lesión persistía mas allá del año la tasa de regresión espontánea descendía al 11%.

Melnikov^{vii} revisó trabajos publicados sobre un total de 27.929 pacientes^{viii}. Calculó las siguientes tasas: Regresión: L-SIL: 47.39% y H-SIL: 35.03% ; progresión a mayor grado histológico a los 24 meses: L-SIL: 20.81% y H-SIL:23.37%; progresión a cáncer cervical luego de 24 meses de seguimiento: L-SIL: 0.15% y H-SIL: 1.44%.

Como se puede ver, al igual que Gloria Ho, en este trabajo se tiene en consideración la persistencia de la infección, siendo mayor la tasa de progresión a mayor tiempo de persistencia de una misma lesión.

Podemos concluir que la infección por HPV generalmente ocurre en etapas tempranas de la vida sexual. Si la infección es causada por un virus de bajo riesgo éste producirá lesiones intraepiteliales de bajo grado, verrugas o será eliminado de acuerdo con el estado inmunológico de la paciente y de otros cofactores^{ix}.

Si la infección es producida por un virus de alto riesgo, y la paciente tiene un estado inmunológico competente hay altas posibilidades de que la lesión regrese. Mientras que las pacientes que tengan factores de riesgo, tendrán lesiones precursoras o desarrollarán cánceres invasores si no son diagnosticadas y tratadas correctamente; estas causales se dan

especialmente en los países en desarrollo o en donde no hay programas de screening o tamizaje implementados.

Podemos apreciar claramente que se disputa entre el organismo infectado y el Papilomavirus una batalla interna por la regulación del ciclo celular o control de la apoptosis, que habitualmente dura aproximadamente 10 años. En el cuello uterino, la infección por HPV de bajo riesgo es de corta duración, aproximadamente de 8 meses; y cuando es causada por un virus de alto riesgo, la misma es de 12 a 18 meses; pero en algunas ocasiones estas infecciones pueden permanecer por años e inclusive durante décadas, siendo en estas oportunidades en que el riesgo de desarrollar un carcinoma cervical se ve dramáticamente incrementado.

Si el HPV penetra en las células basales del cuello del útero que están en constante proceso mitótico^x, la infección se disemina inmediatamente en toda la zona de transformación y se hace persistente. El establecimiento de la persistencia de una infección por HPV puede ser bloqueado por un sistema inmunológico competente.

Inmunología de la Infección

Las experiencias en las que se demuestra regresión espontánea de las lesiones por HPV, nos sugieren que estamos ante la presencia de inmunidad celular del tipo Th1; lo que abre la posibilidad en realizar estratégicamente tratamientos dirigidos hacia el mejoramiento de la respuesta inmunológica del huésped.

Los efectores primarios de la respuesta inmunológica al HPV son las Células de Langerhans, keratinocitos y linfocitos intraepiteliales del cuello uterino CD4 y CD8. En pacientes con infecciones por virus de alto riesgo, los keratinocitos no producen niveles apropiados de citoquinas y las células de Langerhans son insuficientes en cantidad y calidad, las funciones del complejo mayor de histocompatibilidad MHC-I y MHC-II son suprimidas, ocasionando una respuesta inmunológica deficiente con persistencia de la infección viral y desregulación del crecimiento celular.

Las proteínas de la cápside del HPV, llamadas L1 y L2, estimularían la inmunidad humoral produciendo anticuerpos neutralizantes clínicamente efectivos en la prevención primaria de la infección por HPV y serían la base para la elaboración de vacunas profilácticas.

Metodología diagnóstica

- Citología exfoliativa exo y endocervical (pap y citobrush)
- Citología líquida (mono capa)
- Colposcopia (ácido acético al 5%, solución de lugol)
- Inspección visual asistida, en caso de no contar con un colposcopio
- Biopsia dirigida bajo control colposcópico
- Tipificación viral (captura híbrida tipo II y reacción en cadena de polimerasa PCR)

Tratamiento

Los principios generales del tratamiento de las infecciones por HPV, son el diagnóstico preciso y el seguimiento estricto, fomentando la actividad sexual segura, evitando hábitos promiscuos y favoreciendo el uso de anticonceptivos de barrera^{xi}.

Las lesiones virales por HPV pueden afectar vulva, vagina y cuello uterino, ser clínicas o sub-clínicas, estas últimas solo diagnosticables por pap, colposcopia o biopsia.

La estrategia terapéutica depende del grado de lesión histológica, extensión y localización, pudiendo ser condilomas o lesiones con alteración histológica, SIL de bajo grado y SIL de alto grado^{xii}.

En estos casos, el principio básico terapéutico se basa en métodos de ablación que destruyan el epitelio alterado alcanzando los 6-7 mm de profundidad tratando de preservar la integridad funcional en las mujeres fértiles.

Condilomas

Son lesiones producidas por el HPV que pueden ser clínicas o sub-clínicas. Morfológicamente pueden ser planos, acuminados o verrugosos se tratan fundamentalmente con agentes químicos, ácido tricloroacético al 50%, solución de podofilina al 25%, 5 fluorouracilo, imiquimod, este último de utilización casera.

También las lesiones condilomatosas pueden ser tratadas con crioterapia, leep y laser.

SIL de bajo grado

Cuando las lesiones por HPV se acompañan de cambios histológicos, en el caso del SIL de bajo grado puede evaluarse una conducta expectante, en aquellas pacientes que podemos controlar con seguimiento estricto de pap y colposcopia.

El potencial de progresión es del 20 al 30% y 50% de las lesiones tienen regresión espontánea, el tratamiento también depende de la extensión de la lesión, su multifocalidad y la profundidad. Un condicionamiento es si la mujer se encuentra en edad fértil^{xiii}.

La conducta activa implica tratamientos de destrucción: criocirugía, leep, laser.

La conización de cuello uterino está indicada cuando: la lesión penetra en el canal endocervical, cuando la citología corresponde a un sil de alto grado con colposcopia de alto grado o cuando se sospecha citológica de cáncer invasor.

SIL de alto grado

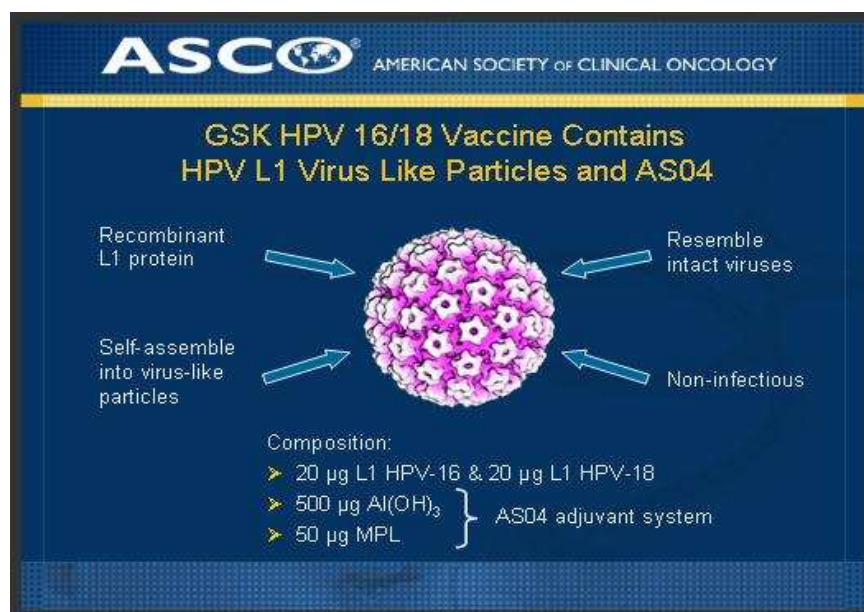
Es imprescindible tratar a todas las pacientes con diagnóstico de sil de alto grado con métodos de destrucción local: criocirugía, leep, laser, habiendo descartado por biopsia un cáncer invasor, de lo contrario hay que efectuar una conización. La tasa de curación es del 90%, siendo preferible el leep dado que preserva tejido para su estudio anatomopatológico. Fundamental el control periódico post tratamiento con pap y colposcopia

Cuando se efectúa una conización de cuello uterino, si la lesión excede los límites del mismo, está indicada una cirugía radical.

Vacunación por HPV

En los últimos años la asociación causal entre HPV y carcinoma cervicouterino fue ampliamente demostrada, lo cual determinó el desarrollo dos vacunas recombinantes contra los tipos virales precursores^{xiv}. La vacuna se compone de partículas de proteínas altamente purificadas muy similares a las de la cápside mayor sin ADN viral por lo que generan inmunidad pero no causan infección.

Están disponibles la vacuna cuadrivalente (Gardasil, Merck-Sharp-Dome) que previene la neoplasia cervical intraepitelial CIN 2/3 por serotipos 16 y 18, CIN 1 por HPV 6,11,16 y 18 y la infección cervical y genital externa por serotipo 6,11,16 y 18. La bivalente (Cervarix, Glaxo-Smith Kline) que protege contra serotipos 16, 18, 31 y 45.



Es solamente preventiva sobre los serotipos no conocidos por el sistema inmunológico y no es en ningún caso curativa^{xv}. Estaría indicada en mujeres desde los 11-12 años según The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) y por The Center for Disease Control (CDC). La FDA la aprobó desde los 9 hasta los 26 años.

El esquema de aplicación es 0, 2 y 6 meses para la vacuna cuadrivalente y 0,1 y 6 meses para la bivalente. Es segura y sólo se describieron leve dolor y eritema en el sitio de aplicación. Se coloca intramuscular en el músculo deltoides y debe mantenerse la cadena de frío tanto en el transporte como en el almacenaje^{xvi}. La inmunidad se alcanzaría aproximadamente a los 7 meses de aplicación y duraría 5 años, luego de lo cual debería repetirse.

La eficacia de la vacuna cuadrivalente está apoyada por estudios randomizados en fase II y III (20541 pacientes) donde se comprobó que a los 7 meses se obtuvo un 75% de PCR negativas para serotipos HPV 6,11, 16 y 18. Efectividad -Inmunogenicidad por serotipo:

Serotipo HPV 6	99,9%
Serotipo HPV 11	99,8%
Serotipo HPV 16	99,8%

Serotipo HPV 18 99,6%

Sin embargo, para la población con infecciones o CIN por HPV la efectividad bajo a un 44%.

Al quinto año se obtuvo una respuesta anamnésica por lo que se plantea este intervalo para la vacunación.

La vacuna cuatrivalente fue aprobada por la FDA en junio del 2006^{xvii} cuando aún no se habían alcanzado los “end points” de fase III: neoplasia intraepitelial cervical 2 y 3 o CIN 2 y 3^{xviii}.

La vacuna bivalente fue aprobada inicialmente en Europa, Australia y Argentina.

Contraindicaciones: Personas con hipersensibilidad a algún componente de la vacuna, síndrome febril, embarazadas y lactancia, precaución en trombocitopénicas, inmunosuprimidos y HIV positivos.

No debe administrarse conjuntamente a la vacunación contra hepatitis B ya que disminuiría la titulación de anticuerpos contra el virus.

Se cree que la disminución de las lesiones que produciría la vacuna disminuiría la sensibilidad de la citología cervical por lo que sería necesarios test con mayor rendimiento (Test de detección de ADN +citología). Esto implicaría mayores costos cuya viabilidad económica debería ser evaluada^{xix}. El costo de las tres dosis en Argentina es de 900 dólares, lo que limita el uso masivo de la vacuna. Estudios costo beneficios realizados en Brasil arrojan que en ese país sería viable a un valor de 25 dólares las tres dosis (actualmente el costo es de 25 dólares cada una).

La vacuna reduce los riesgos pero no los elimina, por lo tanto debe continuarse los programas de prevención focalizándose en una amplia cobertura en el tamizaje, calidad en la lectura de los resultados, tratamiento, y la devolución con datos para evaluar resultados y reajustar la metodología de los mismos.

En cuanto a las variantes posibles en la aplicación se plantea en el futuro que sería racional aplicar la vacuna a mujeres fuera del rango etario standard si estas no hubieran realizado PAP en los últimos tres años o si no lo hubieran realizado nunca.

Se plantean dudas acerca de las implicancias de la vacunación a nivel conductual, como la relajación de los hábitos sexuales, y el abandono del tamizaje. Se cree que si en el futuro las mujeres fueran vacunadas masivamente los hombres no deberían hacerlo.

Un interrogante importante planteado es una probable modificación de los mecanismos de inmunidad natural contra el virus.

El HPV en la Infancia

Las formas propuestas de transmisión del HPV en la infancia son: sexual (abuso sexual) horizontal (auto y heteroinoculación) a partir de lesiones genitales y/o no genitales, por contacto durante el cambio de pañales o baño en conjunto y el intercambio de ropa interior.

En la infancia el HPV asociado al abuso sexual es bajo (cercano al 10%).

La forma de transmisión vertical sugeriría la infección intrauterina por diseminación hematógena o el pasaje transplacentario del virus en forma ascendente secundario a ruptura temprana de membranas.

La transmisión perinatal es aquella que se produce durante el parto cuando el recién nacido se pone en contacto con el canal de parto infectado. La tasa de infección perinatal es difícil de estimar debido al prolongado período de latencia.

Transmisión en la infancia

- Sexual
- Horizontal
- Vertical
- Perinatal

Conducta clínica frente al HPV genitoanal en la infancia^{xx}

- descartar abuso sexual en prepúberes.
- descartar presencia de verrugas no genitales en el paciente.
- descartar otras ITS.
- estudiar a la madre (descartar transmisión vertical).
- en otros niños de la familia: buscar lesiones genitoanales y no genitales.
- en adultos convivientes estudiar: lesiones genitoanales y no genitales por HPV y otras ITS.

Los HPV 6 y 11 son los que habitualmente se detectan en las verrugas genitoanales en niños (similar a lo que ocurre en los adultos).

Los HPV 1 y 2 están relacionados con verrugas vulgares no genitales.

La coexistencia con otras ITS es rara en niños.

El riesgo de desarrollo de neoplasias asociadas a HPV es desconocido y pocas veces se han aislado HPV 16 y 18.

En niños cuyas madres eran portadoras de lesiones por HPV durante el embarazo o parto, se ha descrito la aparición de verrugas genitoanales en una edad media que oscila entre los 10 meses y 2 años.

Es más frecuente en niñas (60%) y en condiciones socioeconómicas bajas.

Cerca del 50% de los recién nacidos de madres portadoras de HPV genital tienen positividad para el virus en faringe.

El HPV en la adolescencia

La adolescencia fue considerada por largo tiempo como una etapa de tránsito entre la niñez y la adultez, por lo tanto se le dedicaba escasa atención, tanto es así que los trastornos ginecológicos de la infancia y la adolescencia eran ignorados en el pasado; en gran parte porque no se conocían, pero sobre todo por el pudor de las madres a llevar a sus hijas a un examen ginecológico.

La educación sexual y las relaciones sexuales en esta fase de la vida, antes poco frecuentes, han hecho que ahora se vean muchas niñas y púberes en nuestras consultas. Si a esto se le añaden las infecciones de transmisión sexual, se comprenderá el interés creciente por el tema.

Las enfermedades de transmisión sexual constituyen un importante problema de salud en la población adolescente, ya que el 50% de todas ellas sucede a esta edad. Las tasas de HPV son más altas en la población adolescente con una prevalencia acumulada de hasta el 82% en grupos seleccionados^{xxi}.

En estudios realizados en mujeres adolescentes que inicialmente eran negativas para el HPV, se observó que aproximadamente del 30 al 55% se positivizaron en un período de 1-3 años, lo que indica la necesidad de realizar campañas de vacunación en niños y adolescentes antes de que inicien la actividad sexual.

Aunque en edades más jóvenes las tasas de HPV son más elevadas, la mayoría de estas infecciones desaparecerán espontáneamente sin secuelas durante el primer o segundo año. La prevalencia de infección por HPV en jóvenes varones está peor establecida por la dificultad de obtener muestras adecuadas, estimándose que es similar a las mujeres, entre el 16-45%.

La actividad sexual temprana puede acelerar el proceso de maduración cervical. El HPV constituye la causa necesaria, pero no suficiente, para el desarrollo de cáncer de cérvix. Para que una infección cervical por HPV progrese a cáncer son necesarios otros cofactores.

Se han identificado varios cofactores, como la infección persistente por HPV de alto riesgo, la inmunosupresión, ya que en adolescentes se ha visto una mayor incidencia de infección por HPV y más tiempo para que desaparezca la infección, el consumo de tabaco, de alcohol, tener un compañero sexual sin circuncidar, el uso prolongado de anticonceptivos orales, alta paridad (mas de tres embarazos) y la coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Otros factores probables son la infección por Chlamydia tracomatis, el virus del herpes tipo 2, y determinados déficit nutricionales (dietas deficitarias en frutas y verduras). Igualmente parece que tienen importancia, aunque no han sido claramente establecidos los factores genéticos e inmunológicos del huésped, factores virales, como las variantes de tipo y la carga viral.

Aunque los preservativos no previenen todas las infecciones, se estima que podrían disminuir la cantidad de virus transmitidos. Su uso parece importante para prevenir la infección persistente y aumentar la regresión de la enfermedad asociada a la infección por el HPV.

Los adolescentes sexualmente activos estarán con muy alta probabilidad expuestos al HPV y a sus consecuencias desde la infección latente y sintomática hasta las verrugas genitales y la displasia. La mayoría de las infecciones son asintomáticas en ambos sexos. Además, para la mayor parte de ellos la infección e incluso la displasia desaparecerán por la acción del sistema inmune, pero en un pequeño porcentaje de los expuestos a tipos de alto riesgo la infección persistirá evolucionando a displasia y aumentando el riesgo de cáncer.

El período de incubación para desarrollar síntomas tras la infección es muy variable: las verrugas pueden aparecer a los pocos meses tras la infección, mientras que el cáncer requiere décadas. En los sujetos sanos, más del 75% de las infecciones desaparecen a los 30 meses, esto es especialmente cierto en los tipos de bajo riesgo.

En un estudio realizado en mujeres adolescentes se observó que la lesiones LSIL regresaron en el 92-94% de los adolescentes en un período de 3 años; solamente el 3% evolucionó a lesiones precancerosas más avanzadas. Estos datos son muy distintos de los observados en mujeres adultas, donde se ha visto que entre el 20-30% de LSIL progresan a HSIL y solamente regresan el 60% de los LSIL. No hay datos del porcentaje de regresiones HSIL en adolescentes, aunque también parece ser elevado.

Para el desarrollo de HSIL se precisa infección HPV persistente. La infección con múltiples tipos HPV predice persistencia de la infección y tiene menos probabilidades de que las lesiones LSIL regresen a la normalidad.

Se estima que el período de incubación desde el inicio de la infección al carcinoma in situ puede ser de 7-12 años.

La LSIL en los adolescentes suele ser transitoria y es necesaria la observación y el seguimiento mediante citologías repetidas o el test ADN para el HPV. Los pacientes comprometidos inmunológicamente tienen mayor riesgo y deben ser controlados más estrechamente.

A las mujeres adolescentes sexualmente activas se les debe aconsejar el seguimiento ginecológico, con el objeto de detectar infecciones de transmisión sexual y cáncer. Igualmente todos los adolescentes deben ser educados sobre el HPV y los riesgos asociados a su infección. Se recomendará a todos los adolescentes sexualmente activos el uso de preservativo, ya que es importante en el control de la infección y en la progresión de la enfermedad por el HPV.

La actitud a seguir con un adolescente con LSIL es repetir la citología a los 6 meses o el test de detección de DNA del HPV a los 12 meses.

Se percibe un déficit en el conocimiento de la población adolescente sobre el HPV, su infección y los problemas que conlleva, así como su relación con el cáncer de cérvix.

Existe gran preocupación acerca del impacto que la vacunación del HPV pueda producir en la población adolescente referente a una mayor conducta de riesgo sexual, al sentirse los jóvenes menos vulnerables a las infecciones de transmisión sexual por sentirse protegidos por la vacuna.

La vacunación de las adolescentes jóvenes contra una infección de transmisión sexual conlleva varios desafíos, como son: que los adolescentes no visitan al médico de forma rutinaria, y para vacunar del HPV se requieren 3 visitas en un período de 6 meses; que los adolescentes más vulnerables (pobreza, inmigración, marginación) conllevan una mayor dificultad de acceder a los controles; y que es importante la aceptación de la vacuna por parte de los pacientes y de los padres.

Algunos estudios refieren que aunque los padres creen aceptable la vacuna no consideran que sus hijos están en riesgo y ven como una amenaza que los jóvenes, al sentirse protegidos por la vacuna, practiquen conductas sexuales arriesgadas.

La educación en conducta sexual juega un papel importante en la prevención de ETS. Las consecuencias en cuanto a pérdida de estado de salud de las infecciones por HPV son importantes.

El adolescente debe tener información clara de factores de riesgo y de vías de transmisión de HPV y de las posibles consecuencias a corto y largo plazo. No es fácil la transmisión de dicha información, de forma que no sea alarmista, que no cree un estado de ansiedad o incluso rechazo en el adolescente.

El diagnóstico oportuno de las lesiones por HPV en adolescentes es un reto en el ámbito mundial, al no existir factores concretos que nos faciliten la detección de las pacientes con riesgos, para brindar un diagnóstico temprano y un tratamiento con resultados positivos, por lo que se requiere un mayor esfuerzo del personal e instituciones de salud.

Factores que favorecen la infección por HPV en adolescentes^{xxii}:

- A. Actitudes de riesgo propias de la etapa adolescente:
Inicio precoz de relaciones sexuales, cambio frecuente de pareja, abortos o embarazos, no uso o uso inadecuado de métodos anticonceptivos de barrera, haber tenido otras ITS, fumar, utilización de drogas.
- B. Perfil propio de la etapa adolescente: poca conciencia de prevención, actitudes trasgresoras, creencia de invulnerabilidad.
- C. Aspectos fisiológicos: inmadurez del eje hormonal, deficiencias nutricionales, inmadurez de las barreras anátomo-fisiológicas a nivel del cuello uterino.
- D. Conocimiento casi nulo de las posibles ITS, especialmente del HPV, sus formas de contagio y de prevención.
- E. En las niñas se descartar el abuso sexual ante la presencia de lesiones, pero recordar la transmisión vertical y la higiene inadecuada en las personas a cargo.

Recomendaciones preventivas para los adolescentes^{xxiii}

- Retrasar el inicio de las relaciones sexuales.
- Utilización del preservativo, sabiendo que tiene un valor protector solo parcial en la transmisión de infección por HPV.
- Limitar el número de parejas sexuales.
- Detectar contactos de riesgo (drogadictos, bisexuales, parejas con lesiones actuales secundarias a HPV).
- Revisiones ginecológicas periódicas una vez iniciadas las relaciones sexuales.
- Consultar ante síntomas como leucorrea, dolor pélvico anómalo, verrugas en genitales.
- Consultar si se conoce que la pareja ha sido diagnosticada de una ETS.

Epidemiología de Cáncer Cervicouterino

El principal problema al avocarse a comprender la epidemiología por HPV es la deficiencia en los registros disponibles. En nuestro país los registros de cáncer reconocidos en ámbitos científicos internacionales son realizados en la ciudad de Bahía Blanca, provincia de Buenos Aires, y en Concordia, provincia de Entre Ríos.

En cuanto a los datos de mortalidad, obtenidos por medio del registro civil y procesado por el INDEC, tienen como inconveniente la falta de especificación de localización del cáncer de útero, el porcentaje de muertes mal definidas, y el efecto de la sobrevida.

Del total de datos de muertes por carcinoma uterino sin especificar (C 55) el 70% corresponderían al cuello. Para corregir esto, la IARC (Agencia Internacional de Investigaciones sobre Cáncer) asigna esta mortalidad a cáncer de cuello (C53) y cuerpo (C54) según las proporciones de las localizaciones por edad.

En cuanto al porcentaje de muertes mal definidas se observa un alto porcentaje de disparidad entre las provincias, por ejemplo Tucumán con un valor de 24% de 65 años y más (es tres veces el valor nacional de 8. El efecto de la sobrevida es difícil de corregir ya que ésta depende de la accesibilidad a los servicios y el tratamiento, los cuales varían entre regiones y países.

Carga de enfermedad en Argentina

El cáncer de cuello uterino es la segunda causa de muerte por cáncer en Argentina con una incidencia estimada en 23,2 casos por 100.000 mujeres^{xxiv}. Se estima que se diagnostican 3000 casos por año y morirían casi 1600 mujeres en el mismo período.

Entre las mujeres de 35 y 64 años el cáncer constituye la primera causa de muerte, ubicándose primero el carcinoma de mama y luego el cáncer cervicouterino. Comparando su incidencia y mortalidad presenta mayor frecuencia que los países desarrollados y menor que otros países en desarrollo.

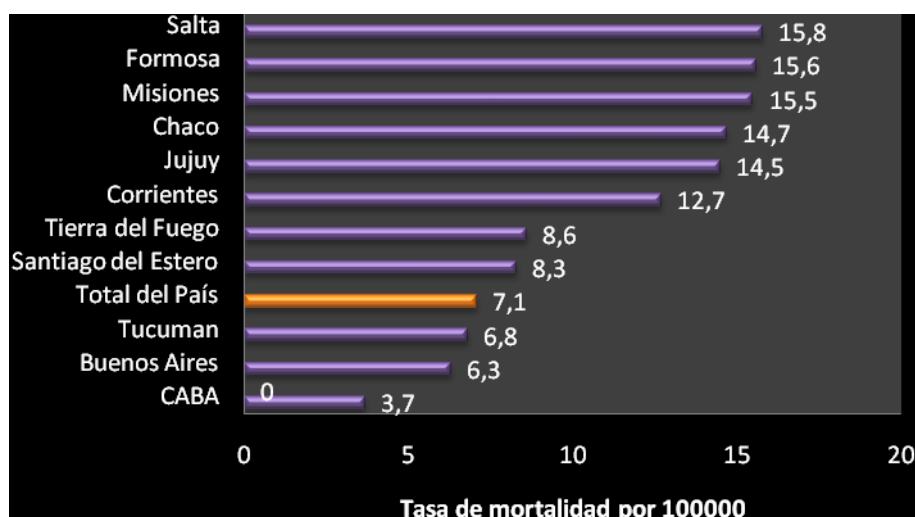
Grafico 4.



Fuente: Ferlay et al. 2004

Existe una innegable inequidad en la distribución por provincia. Durante el trienio 2003-2005, la tasa de mortalidad estandarizada por edad mostró que trece provincias presentaron tasas superiores a la nacional y siete de ellas, Corrientes, Santa Cruz, Jujuy, Chaco, Misiones, Formosa y Salta triplicaban y cuadruplicaban las tasas de CABA, que tiene la menor tasa del país.

Grafico 5. Tasa de mortalidad por cáncer de cuello de útero estandarizada por edad . Países seleccionados.2002



Fuente: Cáncer de cuello de Útero en Argentina^{xxv}. Arrosi et al. (2008).

Los sectores de Argentina con mayor incidencia presentan tasas comparables con México y la India, dos de los países del mundo con mayor mortalidad.

Gráfico 6. Tasa de mortalidad estandarizada por edad, por cáncer de útero. Jurisdicciones argentinas y países seleccionados.



Fuente: Epidemiología del cáncer de cuello uterino en Argentina. Arrosi et al. (2008).

El pico de incidencia por edad tiene lugar entre la quinta y la sexta década de la vida. Y la mortalidad es más frecuente entre los 35 y los 64 años que concentra el 58% de las defunciones.

Gráfico 7.



Fuente: Epidemiología del cáncer de cuello en Argentina. Arrosi et al.(2008)

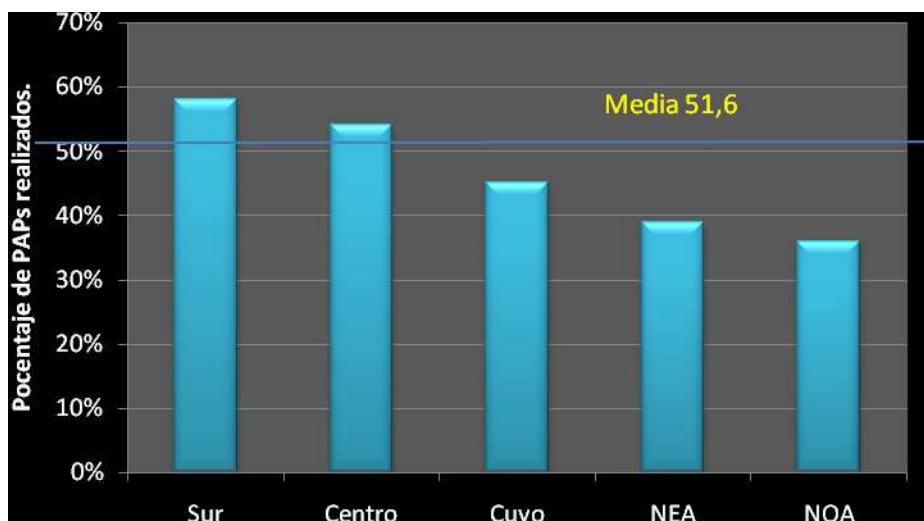
A pesar de ser el cáncer cervicouterino una de las neoplasias con mayor potencial de prevención secundaria, a bajo costo y con poco riesgo, es una causa predominante de muerte entre las mujeres de todo el mundo.

En contraste con lo sucedido en EE. UU., Canadá y los países nórdicos, donde los programas de prevención lograron, mediante una amplia cobertura de los métodos de tamizaje, una reducción del 80% de la mortalidad^{xxvi}, en la mayoría de los países americanos no se han logrado reducciones significativas en los últimos veinte años.

El Test de Papanicolau debe realizarse cada 3 años luego de dos test anuales negativos en las mujeres hasta los 65 años y luego de tres años de relaciones sexuales.

De las mujeres de entre 18 y 65 años en la Argentina un 51,6% realizó el test y 48, % no lo realizó. La región centro y sur superaron la media de realización del país, mientras que la región NAE y NOA estuvieron muy por debajo. En Misiones lo realizó un 36% y en Corrientes sólo un 34%.

Gráfico 8. Porcentaje de mujeres que se realizaron PAP en los últimos dos años según regiones. Argentina 2005.



Fuente: UNAMOS en base a ENFR. Ministerio de Salud.

Gráfico 9 Porcentaje de mujeres que se realizaron PAP en los últimos dos años según provincias del Nea. Argentina 2005.



Fuente. Sala de situación en Salud 2009.^{xxvii}

El porcentaje de reducción de tasa acumulada de cáncer cervicouterino^{xxviii} en rango de edad de 35 a 64, con diferentes frecuencias de tamizaje, es como sigue:

- Anual 95,5%
- Cada 2 años 92,5%
- Cada 3 años 90,8%
- Cada 5 años 83,6%
- 10 años 64,1%

FACTORES DE RIESGO EN AMERICA LATINA

- **Comportamiento sexual: mujer –hombre.**
- **Situación socioeconómica: baja condición.**
- **Historia reproductiva: multiparidad y precocidad.**
- **Contraceptivos orales: estudios caso-control. No confirmados en América latina.**
- **Hábito de fumar: No confirmado, pero probable.**
- **HPV: ALTO RIESGO: 16, 18, 31, 33, 35, 51, 52.**
Neoplasia intra epitelial y cáncer cervical invasor
BAJO RIESGO: 6, 11, 42, 43, 44.
CIN y condiloma acuminado.
- **HIV.**

Eluf-Neto J, Nascimento CMR: Semin Oncol 2001,28:188

Es sin duda el cáncer de cuello uterino una enfermedad de la pobreza, asociada a condiciones de vida de extremas, con tasas en el NEA comparables con los países con mayor mortalidad del mundo^{xxix}.

A pesar de haberse comenzado con programas de prevención en el año 1987 no se han logrado las metas propuestas y algunas son actualmente obsoletas. La falta de información en la devolución y monitorización constante de los programas, la insuficiente educación en salud, el desconocimiento y las dificultades de infraestructura y accesibilidad han llevado a una baja cobertura.

Otro problema detectado es la falta de calidad de la interpretación del tamizaje, por no poseer personal adiestrado en algunas regiones. La evolución de las tasas a través del tiempo se mantiene estable, sin mejoras significativas.

Políticas Sanitarias

Dada su elevada incidencia y el marcado impacto en la población, la infección por papilomavirus representa un verdadero desafío para la salud pública. El cáncer de cuello uterino podría ser considerado un indicador de calidad en sí mismo, dado que el control de la enfermedad pasa fundamentalmente por la implementación de políticas sanitarias que prioricen la educación para la salud y a la creación de programas de prevención.

Según los informes del Ministerio de Salud de la Nación, entre 1980 y 1999, la tasa de mortalidad por cáncer de cuello de útero en Argentina permaneció estable, pero los casos de muertes aumentaron un 46%^{xxx}. La mortalidad creciente sugiere que no existe una efectiva tarea en prevención, o bien que los métodos que se implementan son insuficientes.

Esta enfermedad afecta principalmente a sectores de bajo nivel sociocultural, donde no se evidencia con claridad la voluntad política de trabajar en la prevención y erradicación de enfermedades prevenibles. Una estrategia a considerar para eliminar el cáncer de cuello en el largo plazo es la introducción de la vacunación al sistema nacional de salud^{xxxii}.

Para ello sería necesario establecer la edad de vacunación, predecir la demanda y desarrollar mecanismos de financiación del producto, como así también implementar programas de evaluación de resultados de la aplicación de la vacuna en los distintos sectores de la población.

Dado su elevado costo la vacuna podría quedar fuera del alcance de sus potenciales beneficiarias. Eso dependerá del grado de cobertura que la vacuna tenga por parte de obras sociales, empresas de medicina prepaga e incluso desde el mismo sistema de salud público. En Argentina aun no se ha definido una política de implementación de esta vacunación, cuya factibilidad se encuentra aun en estudio por las autoridades del Ministerio de Salud^{xxxii}.

El elevado costo del tratamiento de inmunización en tres dosis, que va desde \$1,500 a más de \$ 3,000, obliga a desplazar las prioridades hacia la detección precoz del cáncer de cérvix. Para ello se necesita un rastreo permanente y regular de la población de riesgo.

En Argentina cada año mueren un promedio de 5 de cada 100.000 mujeres por causa del cáncer de cuello uterino. Sin embargo, existe una marcada desigualdad en la incidencia a lo largo del territorio nacional. Las provincias más pobres presentan tasas de hasta tres veces más altas que la media nacional, superando los 15 óbitos por 100.000 mujeres en Formosa.

Las provincias más desarrolladas presentan tasas de mortalidad que se encuentran por debajo de la media nacional, como es el caso de Buenos Aires, con 2,77 muertes por 100.000 mujeres. En cambio, el norte argentino se registra los índices más altos de mortalidad por cáncer de cuello uterino del país^{xxxiii}.

De hecho, en países donde la población femenina es controlada en forma masiva y obligatoria, la incidencia de los cánceres cervicales uterinos se ha reducido drásticamente, como es el caso de Dinamarca, donde las lesiones precursoras son detectadas y tratadas precozmente, previniendo el desarrollo de la neoplasia.

Aun se desconoce la duración de la inmunidad que otorga la vacunación y por lo tanto, no se sabe si será necesario efectuar dosis de refuerzo adicionales algunos años después de las tres dosis iniciales. Por otra parte, el resultado en jóvenes se pondrá de manifiesto recién a los 30 o 40 años de inmunizados, que es cuando el cáncer cervical uterino tiene su mayor incidencia.

De todos modos la vacuna sólo es accesible económicamente a la población que tiene capacidad adquisitiva, que es a la vez la que tiene oportunidades de hacerse el Papanicolau y que

concurrirá al médico ante los síntomas. Queda así completamente fuera de protección justamente al grupo de mayor riesgo: población marginal, sin educación, sin cobertura sanitaria, por lo cual el beneficio marginal de la vacunación es solo parcial.

La posibilidad de implementación de campañas de vacunación contra el HPV va depender de la ecuación costo beneficio, tomando en cuenta que si no se trabaja para controlar los múltiples factores que interactúan en el desarrollo del cáncer de cuello uterino, la vacunación como metodología aislada probablemente no reducirá su incidencia.

Debe remarcar que el examen ginecológico y el Papanicolaou, permiten controlar el cáncer de cuello a un costo mucho mas bajo que la vacunación y están disponibles en la mayoría de los centros médicos asistenciales de nuestro país.

Un estudio de investigación cualitativa llevado a cabo por los centros de salud J.A. Fernández, Ramos Mejía, Argerich, Álvarez y Maternidad Sardá, analizó las barreras al rastreo del cáncer de cuello de útero en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires^{xxxiv}. El estudio evidenció que la cobertura de PAP es alrededor del 15 al 25% y que las mujeres que más acceso tienen al rastreo son las de menor riesgo de enfermedad. Entre las barreras detectadas se menciona que las sociedades científicas no están sensibilizados con el problema, no tienen una política definida en rastreo del cáncer de cuello uterino y que hay una ausencia de guías de práctica, de estrategias de capacitación y de actividades que promuevan el acceso al Papanicolaou y que es necesario desarrollar una política sanitaria orientada a la promoción y prevención de la salud.

La vacuna recombinante tetravalente Gardasil[®], contra el HPV tipos 6, 11, 16 y 18 fabricada por Merck, Sharp & Dohme, fue aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos de Norteamérica (FDA) en 2006. A su vez GlaxoSmithKline presentó la solicitud de autorización para Cervarix[®] a la FDA en marzo de 2007 y también ha presentado solicitudes de comercialización en la Agencia Europea del Medicamento (EMEA) y a las autoridades sanitarias de países de África, Asia y América Latina. La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) la aprobó para su utilización en nuestro país en octubre de 2006 y mientras que la vacuna bivalente obtuvo su aprobación en noviembre de 2007.

La Sociedad Argentina de Ginecología Infanto Juvenil (SAGIJ), conjuntamente con otras sociedades científicas, publicaron las recomendaciones para su uso en junio de 2007. Sin embargo su utilización continua siendo un problema de política sanitaria a nivel global, aun no resuelto por las autoridades de salud^{xxxv}.

Según cifras de la Organización Mundial de la Salud, de las 500.000 mujeres que enferman de cáncer de cuello uterino por año, el 80% pertenece a países en vías de desarrollo.

La mortalidad por cáncer de cuello uterino es patrimonio casi absoluto de mujeres pobres, sin embargo, es evitable mediante métodos diagnósticos y terapéuticos altamente eficaces, de baja complejidad y de muy bajo costo.

Una extensa revisión de la problemática en nuestro país fue llevada a cabo por los Dres. Mormandi y Sadier, del Hospital Interzonal de Agudos Eva Perón (Ex Hospital Castex), en 2001^{xxxvi}. La afección puede ser fatal cuando se transforma en invasora, pero el cáncer cervical permanece no invasor durante cinco a diez años, período en el que es fácilmente detectable por Papanicolaou, con o sin el complemento de la colposcopia.

Resultados en países desarrollados

Una encuesta hecha a pediatras en Estados Unidos demostró que 46% recomendaría la vacuna a sus pacientes, pero 60% piensa que los padres serían renuentes porque la vacuna podría alentar conductas sexuales de riesgo entre los adolescentes. El lobby pro Gardasil® es tan poderoso en el país del norte, que ya se estudia la posibilidad de hacer que la vacuna sea un requerimiento universal en las escuelas, para todas las estudiantes de 6to grado^{xxxvii}.

Existen seis países en el mundo que han logrado descensos marcados de la tasa de mortalidad aplicando Programas Citológicos de Detección Oportuna: Finlandia, Islandia, Suecia, Dinamarca, Noruega y Canadá.

De ellos hemos aprendido cuales son las condiciones que debe reunir un Programa para ser exitoso, esto es, para disminuir significativamente la mortalidad por el cáncer:

- Incorporar a no menos del 80% de la población en riesgo.
- Considerar población en riesgo a toda mujer que haya iniciado su vida sexual.
- Asegurar un citodiagnóstico (Pap) cada 3 o 5 años para cada mujer en esta situación.

Ninguna de estas condiciones se aplica en Argentina. Con excepción de algunos recientes esfuerzos aislados (Chile, México), podría afirmarse que no se aplican en toda América Latina.

Está demostrado que la mortalidad debida a esta enfermedad puede evitarse en estos países desarrollados con solo aplicar los poco costosos Programas de Detección Citológica Oportuna a más del 80% de la población femenina expuesta al riesgo.

Experiencia Argentina y de América Latina

En nuestro país no ha existido ningún programa nacional sistemático de cobertura universal para la detección precoz del cáncer cervical.

El Estado nacional y los Estados provinciales no han efectuado un avance significativo en este sentido, con impacto real en la mortalidad.

De esta imprevisión deriva una previsible contrapartida en la tasa de mortalidad, que no evidencia a lo largo de décadas ninguna curva descendente.

La mayoría de las mujeres latinoamericanas con cáncer invasor de cuello uterino no han realizado un examen citológico de Papanicolaou en los 5 años previos.

Mientras se debate en nuestros países si es o no es viable económicamente generalizar la detección citológica del cáncer, cubriendo a más del 80% de la población femenina expuesta al riesgo, a un costo aproximado a los 3 dólares por Pap en nuestro medio, una mujer cada 4 a 8 horas muere por día en la Argentina por cáncer de cuello uterino. Lo mismo sucede en el resto de América Latina.

En octubre de 2008, Panamá se convirtió en el primer país de la región en inmunizar contra el virus del papiloma humano (HPV), a niñas de 10 y 11 años. En América latina se diagnostican más de 86 mil casos de HPV por año.

En noviembre de 2008 una campaña publicitaria de la Liga Argentina de Lucha contra el Cáncer (Lalcec), exhorta a las mujeres a vacunarse para evitar el cáncer de cuello uterino. Esta campaña generó controversia a partir de un comunicado de la Federación Argentina de Medicina Familiar y General aduciendo que no se hace mención al test de Papanicolaou como recurso preventivo^{xxxviii}. Se refiere expresamente que la vacuna contra el HPV es

elaborada por la misma empresa que financia la campaña y que no ha sido incluida en el calendario oficial de vacunación.

La campaña publicitaria mencionada fue cuestionada por especialistas del Ministerio de Salud y por investigadores del Instituto Malbrán, quienes manifestaron que la vacuna no alcanza para prevenir el cáncer de cuello uterino, y subrayaron que igualmente es necesario el test Papanicolaou. A su vez la Coordinadora del Programa Nacional de Prevención del Cáncer Cervicouterino, Silvina Arrosi, expresó que las vacunas existentes sólo protegen contra los tipos 16 y 18 del VPH, pero no contra otros tipos que producen entre el 30 y el 40% de los tumores.

La doctora Alejandra Picconi, jefa del Servicio de Virus Oncogénicos del instituto Malbrán, recordó que las vacunas son preventivas, que no actúan sobre el virus si ya está en el organismo y que no son la única estrategia para prevenir. Los múltiples cuestionamientos provocaron que LALCEC suspendiera la campaña. En diciembre de 2008, el juez de faltas Dante Rusconi, de La Plata, ordenó al laboratorio Merck, Sharp & Dohme finalizar la difusión gráfica, televisiva y de promoción comercial que estaba auspiciando a través de LALCEC, por considerarla “publicidad engañosa”.

Ante estos hechos la Federación Argentina de Medicina Familiar y General alertó a la población, y manifestó públicamente que, de acuerdo a las evidencias científicas y los principios de la ética profesional, la realización del test de Papanicolaou anualmente es la única medida que hasta el momento ha demostrado disminuir entre un 20 y un 60% la mortalidad por cáncer de cuello uterino.

La vacuna contra el HPV ha demostrado ser efectiva para evitar lesiones relacionadas con el virus y solo en mujeres que no hayan iniciado relaciones sexuales, pero se desconoce su efecto en la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino y su protección a mediano y largo plazo.

La vacuna sólo cubriría un 65% de los Virus del Papiloma Humano (HPV) relacionados con de las neoplasias de cuello uterino en Latinoamérica y el Caribe.

La vacunación ha sido financiada por el Estado Nacional en 15 países desarrollados, al menos parcialmente, pero podría ser impagable y fuera de las prioridades sanitarias en países en vías de desarrollo como la Argentina .

En Argentina deberían realizarse estudios de costo-efectividad antes de implementar estrategias preventivas masivas. En el caso del cáncer del cuello de útero cualquier nueva medida preventiva que se considere deberá integrarse con programas de detección temprana siendo el Papanicolaou.

Alcances de las políticas de prevención

En relación a las campañas publicitarias relacionadas con la vacunación, la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires (SOGIBA) aclara que el cáncer de cuello uterino se previene mediante el control ginecológico y el Papanicolaou anual, que en nuestro país va acompañado generalmente de una colposcopia.

Aunque se emprendiera una campaña masiva de vacunación habría que implementar igualmente una de controles ginecológicos anuales que llegara realmente a toda la población y no sólo a un bajo porcentaje de mujeres como es en la actualidad”, sostienen en la Sociedad de Obstetricia y Ginecología.

LALCEC, entidad que trabaja desde hace 87 años en prevención, educación y diagnóstico del cáncer, ha implementado campañas contra este tipo de cáncer a través de la difusión de la práctica del Papanicolaou y la colposcopia. Un claro ejemplo es la Semana del Pap Gratuito, que se realiza en nuestra Red de Representaciones de todo el país. Sólo un 20% de las mujeres se realiza el Pap periódicamente. Se considera a la vacunación como una nueva alternativa que complementa pero no reemplaza al control habitual.

La ex ministra de Salud, Graciela Ocaña, se manifestó molesta porque en los afiches de LALCEC se instaba a la vacunación sin mencionar el Papanicolaou. La doctora Silvina Arrossi, coordinadora científica del Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cervicouterino, expresó públicamente que no se pueden hacer campañas masivas sobre el tema sin chequear que los servicios de salud garanticen el buen funcionamiento del sistema^{xxxix}. La vacuna es una herramienta nueva y útil en el largo plazo, pero no todavía desde una perspectiva de salud pública.

En julio de 2007 la Sociedad Latinoamericana y del Caribe de Oncología Médica lanzó un Llamado Global para detener el Cáncer de Cervix. El movimiento denuncia la gran disparidad entre los países ricos y pobres a acceder a la detección precoz y tratamiento, más del 80% de los casos y muertes por cáncer de cérvix ocurren en los países en desarrollo.

Hacen un llamado para promover el necesario compromiso y acciones a fin de que las mujeres y niñas de todo el mundo tengan igual acceso a las opciones de más alta calidad de prevención y tratamiento para el cáncer de cerviz (Fuente: Congreso de la Sociedad Latinoamericana y del Caribe de Oncología Médica (SLACOM) y la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC), realizada en junio del 2007. El llamado refiere textualmente:

1. Los Gobiernos: a priorizar el cáncer de cérvix en sus programas nacionales de desarrollo y salud, asegurando contar con los compromisos políticos y financieros necesarios y que estos sean realizados y sostenidos.
2. Las Agencias multilaterales: a proveer liderazgo y asegurar que sus organizaciones maximicen su contribución a los procesos necesarios que aseguren amplia disponibilidad de vacunas HPV y otras tecnologías preventivas.
3. A la Comunidad internacional de contribuyentes y donantes junto a los socios en el desarrollo: a comprometer los recursos financieros necesarios que aseguren que estas nuevas tecnologías estén disponibles para aquellos que más lo necesiten.
4. A los Profesionales de la Salud a formarse y educar a sus pacientes sobre las nuevas alternativas disponibles.
5. A la Industria: a proveer el suministro adecuado de estas nuevas tecnologías a precios escalonados.
6. A la Sociedad civil: a unirse para construir asociaciones y catalizar una acción global.

Análisis de Costos

El elevado costo de las vacunas contra el papiloma virus humano impide el acceso de la mayor parte de la población argentina a las mismas. El mercado argentino dispone de dos vacunas: Gardasil® (vacuna cuadrivalente recombinante de MSD) y Cervarix® (Vacuna bivalente de GSK). El valor Kairos en agosto de 2009 de la primera vacuna es de \$1.023,28 y de la segunda de \$473,74^{xi}.

Considerando que se requieren tres dosis, el costo inicial de vacunación con la vacuna cuadrivalente es de \$3.069,84 y con la bivalente de \$1.421,22 .

Recientemente el laboratorio MSD informó que la vacuna ha sido un éxito comercial, con ventas de 1,4 billones de dólares en el último año^{xii}. La consultora IMS informó que entre marzo de 2008 y marzo de 2009 se comercializaron en el país 15.500 dosis de ambas vacunas. Una de las razones que explicaría por qué tan pocas mujeres se vacunaron son los precios. Las obras sociales solo dan cobertura en forma excepcional y muy pocas empresas de medicina prepaga cubren el costo parcialmente.

Silvina Arrosi, del Programa de Prevención del Cáncer Cervico-Uterino del Ministerio de Salud, aseguró que no está en los planes incluir a las vacunas en el Programa Médico Obligatorio ni en el calendario de vacunación y que desde el punto de vista de la salud pública no resuelven totalmente el problema ya que previenen sólo el 60 y el 70 por ciento de los tumores de cuello de útero, no la totalidad.

El costo en Europa asciende aproximadamente a unos 154 euros por dosis, lo que significa que el precio total del tratamiento de tres dosis rondará los 462 Euros. El gasto estimado promedio en salud en los países desarrollados es de U\$S 2,500 , con países de alta inversión como Suiza con U\$S 4,500 y EEUU con U\$S 7500 per cápita (en 2006).

En contraste, los 153 países en desarrollo, que constituyen el 85% de la población mundial, tienen un gasto promedio de U\$S 75^{xliii}.

El costo estimado de cada dosis de la vacuna al momento de su lanzamiento estaba estimado en alrededor de 130 dólares en USA, mientras que en México y Brasil, era de los 240 y 265 dólares, respectivamente.

En la Argentina, la cobertura de la vacunación se definiría según los resultados de las negociaciones con el Gobierno y las entidades involucradas, obras sociales y empresas de medicina prepaga.

José Charreau, secretario social de APM, la asociación que reúne a los Agentes de Propaganda Médica, opinó que la estrategia de los laboratorios para que se incorporara la vacuna a los calendarios nacionales de vacunación había fracasado y que su costo es superior al que puede soportar el mercado local^{xliiii}.

Para Federico Tobar, ex coordinador general del Programa Remediar del Ministerio de Salud, estas vacunas “no lograron entrar en el mercado argentino y son un fracaso comercial. Hay alternativas muy efectivas y con costos menores, como son los estudios preventivos”.

Otra contra para la expansión de las vacunas parece haber sido la falta de consenso entre los ginecólogos, si bien entre los pediatras sí despiertan mayor entusiasmo. “En la Sociedad Argentina de Pediatría creemos que es una vacuna eficaz y segura”, dijo Ángela Gentile, secretaria general de la entidad.

Conclusiones

En este trabajo hemos evaluado extensamente las características del cáncer de cuello uterino y su agente etiológico identificado, el HPV. El objetivo fue analizar el impacto de un plan de vacunación masiva, y la conveniencia de su aplicación en el contexto actual de nuestro país.

La vacuna contra el HPV ha demostrado ser efectiva para evitar lesiones relacionadas con el virus y solo en mujeres que no hayan iniciado relaciones sexuales, pero se desconoce su efecto en la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino y su protección a mediano y largo plazo.

El elevado costo de las vacunas contra el papiloma virus humano impide el acceso de la mayor parte de la población argentina a las mismas. Considerando que se requieren tres dosis, el costo de la vacunación está en el orden de los US\$ 900 per cápita.

Aun se desconoce la duración de la inmunidad que otorga la vacunación y por lo tanto, no se sabe si será necesario efectuar dosis de refuerzo adicionales algunos años después de las tres dosis iniciales.

El Ministerio de Salud no ha incluido aun esta vacuna en el Programa Médico Obligatorio, ni en el calendario nacional de vacunación, dado que desde el punto de vista de la Salud Pública no previenen la totalidad de los cánceres de cuello.

La vacuna sólo es accesible económicamente a la población que tiene mayor capacidad adquisitiva, que es a la vez la que tiene oportunidades de hacerse el Papanicolaou y que concurrirá al médico ante los síntomas. Queda así completamente fuera de protección justamente al grupo de mayor riesgo: la población marginal, sin educación, sin cobertura sanitaria, por lo cual el beneficio de la vacunación es solo parcial.

La posibilidad de implementación de campañas de vacunación contra el HPV depende de la ecuación costo beneficio, tomando en cuenta que si no se trabaja para controlar los múltiples factores que interactúan en el desarrollo del cáncer de cuello uterino, la vacunación como metodología aislada probablemente no reducirá su incidencia.

Debe remarcarse que aun en las mujeres vacunadas, no deben abandonarse las prácticas de screening, que permiten diagnosticar el cáncer de cuello a un costo mucho mas bajo que la vacunación.

En Argentina deberían realizarse estudios de costo-efectividad antes de implementar estrategias preventivas masivas. En el caso del cáncer del cuello de útero cualquier nueva medida preventiva que se considere deberá integrarse a los programas de detección temprana basados en el Papanicolaou y la colposcopia.

Referencias Bibliográficas

i Anderson, MC and Hartley, RB. Cervical crypt involvement by intraepithelial neoplasia. *Obstet. Gynaecol.* 55: 546 – 550 (1980)

ii Ho G. Natural history of cervicovaginal Papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 338: 423-8 (1998)

iii Ledger W., Jeremias J., Witkin S. Testing for high risk human papillomavirus types will become a standard of clinical care. *Am j Obstet Gynecol* 182 (4) April 2000

iv Koss L. Cytologic and histologic manifestations of human Papillomavirus infection of the female genital tract and their clinical significance. *Cancer* 60: 1942-1950 (1987)

v Blomfield P., Lancashire R., Woodman C. Can women at risk of cervical abnormality be identified ? *Br J Obstet Gynaecol* 105: 486-492 (1998)

vi Ostor A. A Natural History of CIN, a clinical review. *Int j Gynecol Pathol* 12(2) 1993.

vii Melnikow J., Nuovo J., Willan A., Chan B., Howell L. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta – analysis. *Obstet and Gynecol* 92 (4): 727-735 (1998)

viii Tyring S. Perspectives on Human Papillomavirus Infection. *Am J. Med* 1997; 102 (5a): 1-2

ix Richart R. Causes and management of cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* 60: 1951-1959 (1987)

x Fleider L., Caruso R., Tinnirello MA., Tatti S. Carcinoma invasor del cuello uterino: signos de alarma colposcópicos. *Colposcopia* 9: 107-114 (1998)

xi Reitano M. Counselling patients with genital warts. *Am J. Med* 1997; 102 (5a): 38-43

xii Beutner K, Ferenczy A. Therapeutic approaches to genital warts. *Am J. Med* 1997; 102 (5a): 28-37

xiii Quinn M. Effect of screening on incidence of and mortality for cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999; 318(7188): 904-908

xiv Steben M and Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: Epidemiology and pathophysiology. *Ginecol Oncol* 2007; 107: pS2-5

xv Castaño R y Häbich D. Vacunas contra el Papilomavirus humano: El camino a un nuevo paradigma en la prevención del cáncer de cuello. *F.A.S.G.O. Ciencia - Informa (Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia)* 2007; 6: p36-46

xvi Cervical cancer, human papillomavirus and HPV vaccines. Key points for policy-makers and health professionals. *WHO/RHR/08.14*

xvii Aplicabilidad de vacunas profilácticas para HPV en el contexto de América Latina. Dr. Garbino. Venezuela 2007.

xviii The FUTURE II Study Group. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356(19): p1915-2

xix Franco et al. *CMAJ* 2001; 164: 1017–25; 2. Burd et al. *Clin Microbiol Rev* 2003.

xx Sociedad Argentina de Dermatología (SAD). Consenso de Papiloma Virus Humano (HPV) y Herpes Simplex Virus (HSV). Genital. Buenos Aires, SAD; 2004. pp. 7-8.
<http://www.sad.org.ar/revista/pdf/hpv.pdf>

xxi Virus del papiloma humano y adolescencia. M.I. HIDALGO VICARIO¹, G. CASTELLANO BARCA² *BOL PEDIATR* 2007; 47: 213-218

xxii SAGIJ. “Análisis de nivel de información y medidas de prevención adoptadas en el cuidado de la salud sexual y reproductiva” en: Informe de la Sociedad Argentina de Ginecología Infanto Juvenil (SAGIJ). *Revista Asociación Argentina de Ginecología Infanto Juvenil*.

xxiii Informe de la Sociedad Argentina de Ginecología Infanto Juvenil (SAGIJ). Análisis de nivel de Información y medidas de prevención adoptadas en el cuidado de la salud sexual y reproductiva. *Rev. Asoc.Arg.Ginecol. Inf.Juv.* 11:219.2004.

xxiv La prevención del Cáncer Cervicouterino a nivel mundial. Ferlay et al. Population Reference Bureau. www.prh.org

^{xxv} Análisis de situación del Cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe.
<http://www.scielo.org.co/scieloOrg/php/reference.php?pid=S0034-74342008000200007&caller=www.scielo.org.co&lang=en>

xxvi A. Anttila and P. Nieminen, *European Journal of Cancer*, Volume 38, Issue 3, 2002, Pages 321-326 P. Organized vs spontaneous., Cervical cancer screening programme in Finland

^{xxvii} http://www.msal.gov.ar/htm/site/sala_situacion/index.asp

^{xxviii} http://www.msal.gov.ar/htm/site/sala_situacion/index.asp

xxix Diagnóstico de Situación para el mejoramiento del programa Nacional de Prevención del Cáncer Cervicouterino. Arrosi et al. http://www.msal.gov.ar/cancer-cervico-uterino/pdf/pub64_ops.pdf

xxx D. R. Rocco, Mortalidad por cáncer de cuello de útero en Argentina. Publicación del Ministerio de Salud de la Nación, Subsecretaría de Investigación y Tecnología, Nov 2001.

xxxi Pollack AE, Balkin M, Edouard L y col. Consideraciones Prácticas para Implementar la Vacuna contra la Infección por HPV. *Bulletin of the World Health Organization* 85(1):57-63, Ene 2007

xxxi Diario La Nación: Se aprobó en el país la primera vacuna contra el cáncer de útero. Fecha de publicación 27 de octubre de 2006.

xxxiii Malbrán Carlos. Situación del cáncer de cuello de útero. Republica Argentina: Mortalidad 1980-1999. Informe Oficial del Ministerio de Salud de la Nación: PRO.CA.76/2001

xxxiv Giraudo N, Discacciati V, Bakalar K, Basualdo N y Dreyer C. Barreras para el rastreo de cáncer de cuello uterino. Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Fundación MF. 2007

xxxv SAGIJ. Recomendaciones para la utilización de la vacuna contra el HPV. SAGIJ. Vol. 14. Nº3 2007

xxxvi Mormandi, J y Sadier, E. Trabajo Original: Obstetricia y Ginecología Latinoamericanas. Vol 59-Nº3; pág 132-143, Octubre 2001.

xxxvii Lopez Marti y col. Nueva vacuna contra el HPV. Arch. Argent. Pediatr, vol.105, no.3, p.260-261, 2007.

xxxviii Comunicado de la Comisión Directiva de la Federación Argentina de Medicina Familiar y General, publicado en Gineconet el 5 de noviembre de 2008.

xxxix Galvan, C: Las vacunas contra el cáncer cervical no convencen en Argentina. Revista la semana Profesional, 30 de julio 2008.

xl Revista K@iros de ciencia y tecnología y K@iros Web de actualización diaria online.

xli Fuente: USA Today, Report: HPV vaccine may be going to the wrong women, 8/18/2009.

xlii Garbino, C, Aplicabilidad de Vacunas Profilácticas para HPV en el Contexto de América Latina. Caracas, Venezuela, 2007.

xliii Diario Clarín: Las vacunas contra el cáncer cervical aquí no convencen, 29 de julio de 2009.