

Contenido / Contents

Resúmenes.

1

Infección por el virus del papiloma humano (VPH) (Revisión abreviada de la Historia Natural)

3

Viernes 24

JULIO | 2009

DIRECCIONES
Secretaría SGU.Hospital «Pereira Rossell».
Br. Artigas 1550. Piso 2. CP 11.600.
Montevideo, Uruguay. sgubib@chasque.net

Pescando en Internet

RICARDO TOPOLANSKI



La rambla Mahatma Gandhi vista desde el puerto de Punta Carretas, un espacio lleno de ideas a realizar, pero casi vacío de contenidos. RT

Siglas: VPH, virus del papiloma humano;

Resúmenes.

Conducta durante el embarazo en mujeres con un foco epiléptico: teratogénesis y resultados perinatales.

CL Harden y col. EPILEPSIA, 2009; 50 (5): 1237-46. Un comité reunido por la *American Academy of Neurology* determinó nuevamente

la evidencia relacionada con el cuidado de las mujeres epilépticas durante el embarazo, incluyendo la teratogenicidad de las drogas antiepilépticas y los resultados perinatales adversos. Es muy probable que durante el primer trimestre, la exposición al **valproato** tenga un mayor riesgo de provocar malformaciones en comparación con la **carbamazepina** y posiblemente comparado con la **fenitoína** o la **lamotrigina**. Es probable que el valproato, como parte de una politerapia y posiblemente como monoterapia, contribuya al desarrollo de malformaciones. La politerapia antiepiléptica puede contribuir probablemente al desarrollo de malformaciones y de resultados cognitivos adversos. Los neonatos de mujeres que toman drogas antiepilépticas tienen probablemente un mayor riesgo de ser pequeños para la edad gestacional y tienen

Las opiniones vertidas en *Pescando en internet* son exclusiva responsabilidad del autor y creador de este Boletín Electrónico, Dr. Ricardo Topolanski, salvo expresión de lo contrario. La selección de temas publicados no tiene ningún vínculo de interés con empresas o auspiciantes. Es una publicación apoyada y distribuida a través del padrón de socios de la SGU y de la SOGIU, pero no es ni representa la opinión oficial de ninguna de las dos sociedades.

ENVÍAN Y DIFUNDEN:

Sociedad Ginecotológica del Uruguay
Sociedad de Ginecotología del Interior del Uruguay



Secretaría SOGIU
18 de Julio 714. CP 60.000.
Paysandú, Uruguay
Fax: (598 72) 25335
info@sogiu.com

VISITE EL SITIO SGU
• <http://www.sguruuguay.org>

VISITE EL SITIO SOGIU
• <http://www.sogiu.com>

posiblemente un mayor riesgo de tener un Apgar al minuto ≤ 7 . Deberá considerarse si fuera posible, evitar el valproato y la politerapia durante el primer trimestre de la gestación para disminuir los riesgos de malformaciones. Si fuera posible, deberá evitarse el uso del valproato y de la politerapia antiepiléptica durante el embarazo, lo mismo que de la fenitoína y el fenobarbital a fin de prevenir resultados cognitivos disminuidos.

Síntomas vaginales en las mujeres menopáusicas: severidad, historia natural y factores de riesgo

Huang Alison y col. MENOPAUSE, 2009; julio. Este estudio se dirigió a examinar otros factores, aparte de los estrógenos, que puedan influir sobre el desarrollo y la persistencia de la sequedad vaginal, el prurito y la dispareunia después de la menopausia. Se analizaron durante 2 años los datos de una cohorte de 1.017 mujeres postmenopáusicas de 55 a 75 años de edad. Se identificaron los síntomas vaginales por medio de cuestionarios suministrados y se efectuaron frotis para la determinación del pH vaginal y la flora microbiana en la línea de base, a los 12 y a los 24 meses. Se usaron ecuaciones generales de estimación para identificar las características relacionadas con la sintomatología. La mitad de las mujeres (n=471) comunicaron tener una sequedad vaginal problemática, una tercera parte (n=316) comunicó sufrir de prurito y el 40% de las mujeres sexualmente activas (n=166) comunicó dispareunia en la línea de base. De las mujeres que no recibían estrógenos, la mitad de las que relataron síntomas al comienzo, seguían igual a los 24 meses. La sequedad vaginal se relacionó con una edad menor [OR, 0.81; IC95%, 0.69-0.94, por 5 años de incremento], con las razas no blancas (por ej. afroamericanas, hispanas, asiáticas, isleñas del Pacífico o indias americanas [OR 1.53; IC95%, 1.04-2.27]), con la diabetes (OR, 1.51; IC95%, 1.07-2.12), con un score más bajo en el Formulario Abreviado de Investigación de la Salud de la función física (OR 0.90; IC95%, 0.85-0.97, por 10 puntos de incremento), con un índice de masa corporal más bajo (OR, 0.81; IC95%, 0.71-0.93, por 5 kg/m² de incremento); con actividad sexual reciente (OR 1.14, IC95%, 1.08-1.21) y con colonización vaginal con enterococos (OR, 1.25; IC95%, 1.04-1.51). El prurito vaginal también se relacionó con scores más bajos de actividad funcional (OR 0.86; IC95%, 0.80-0.92, para 10 puntos de incremento). Los factores de riesgo para dispareunia incluyeron una edad menor (OR, 0.72; IC95%, 0.56-0.93, por 5 años de incremento, diabetes (OR, 3.48; IC95%, 1.93-6.27), índice de masa corporal menor (OR, 0.76; IC95%, 0.61-0.95, para 5kgm² de incremento) y un pH vaginal más elevado (OR, 1.10; IC95%, 1.10; IC95%, 1.00-1.21, por 0.5 unidades). En conclusión, los síntomas vaginales afectan a una gran proporción de mujeres menopáusicas, especialmente aquellas con diabetes y con un índice de masa corporal más bajo, pero pueden resolverse sin terapia estrogénica para más de la mitad de las mujeres.

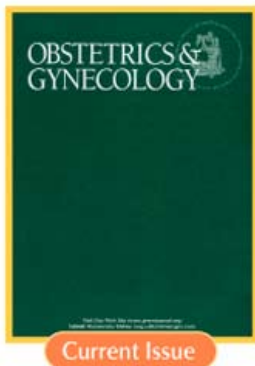


Genoderm

ACETATO DE CIPROTERONA 2 mg + ETINILESTRADIOL 0,035 mg

Belleza y protección al alcance de toda mujer

OBSTETRIC AND GYNECOLOGY
<http://www.greenjournal.org/>



■ Infección por el virus del papiloma humano (VPH) (Revisión abreviada de la Historia Natural)

Se trata de una revisión escrita por **Warner K Huh**, del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Alabama, en Birmingham, que se publicó en *OBSTETRICS AND GYNECOLOGY*, 2009; 114: 139-43, con apoyo de los laboratorios GlaxoSmithKlein y Merck. Es una publicación del American College of Obstetricians and Gynecologists.

Introducción. En los EEUU se implantaron los programas de rastreo del cáncer del cuello uterino desde hace casi 30 años, pero las mujeres continúan desarrollando lesiones precancerosas y cánceres cérvico-uterinos como resultado de la infección por tipos oncogénicos del VPH. Estas lesiones pueden detectarse por medio del rastreo y pueden tratarse para evitar el progreso hasta el cáncer, lo cual permite sugerir que éste es prevenible debido a su extenso estadio preinvasor. Como tal, de acuerdo a la historia natural de la infección por el VPH oncogénico, la infección continúa siendo un aspecto importante que es necesario estudiar para mejorar las estrategias de prevención. Los hallazgos de las investigaciones clínicas y de los estudios prospectivos brindaron mucha información sobre distintos aspectos del desarrollo de la infección por el VPH en la mujer, aunque aún quedan muchos problemas sin resolver pero, sin embargo, estos análisis demostraron también la necesidad de prevenir el desarrollo del cáncer cervical por medio de la vacunación. Actualmente es posible la prevención primaria mediante el empleo de vacunas profilácticas que apuntan hacia la infección del VPH oncogénico en niñas y en mujeres adultas jóvenes. Esta revisión se dirigirá hacia las deficiencias actuales sobre la comprensión de la historia natural de la infección por el VPH oncogénico.

Epidemiología. Prácticamente todos los cánceres cervicales contienen el ADN de algún tipo de VPH oncogénico, que es el agente etiológico principal para su desarrollo. En los EEUU, los tipos oncogénicos que se encuentran con más frecuencia son el 16, 18, 31, 33 y 45, pero el VPH 16 es el más prevalente de los tipos oncogénicos y es el responsable de más de la mitad de todos los tumores, mientras que el tipo 18 constituye aproximadamente el 20% y cualquier mujer sexualmente activa, de cualquier edad, puede infectarse con el VPH oncogénico. En los EEUU, por ejemplo, hay actualmente 24.9 millones de mujeres infectadas con algún tipo de VPH y esto es probablemente una subestimación debido al grupo enfocado para el muestreo. Se estimó una prevalencia puntual de infección entre las mujeres de 14 a 59 años entre 25% y 30% con un pico entre los 14 y los 24 años (cerca del comienzo de las relaciones sexuales) y aunque la prevalencia comienza a disminuir en las mujeres mayores de 24 años, estos datos ilustran todavía sobre la susceptibilidad para la infección de las mujeres mayores; la prevalencia en las mujeres entre 40 y 49 años se estimó que es de alrededor de 25% y de casi 20% en las mujeres entre 59 y 58 años de edad, datos que demuestran claramente que esta infección es prevalente en mujeres a lo largo de un amplio rango etario y que las mayores también pueden infectarse con los tipos 16 y 18. Sin embargo, el cáncer invasor en mujeres jóvenes con VPH oncogénico es raro y la prevalencia de este virus en las mujeres de 40 o más años no se correlaciona con una alta tasa de cáncer del cuello uterino. Es la persistencia del VPH oncogénico la que puede provocar el desarrollo de lesiones precancerosas y potencialmente del cáncer cervical, el cual puede demorar años en desarrollarse. Ade-

DIVINA 21
Drospirenona 3,00 mg - Ethinilestradiol 0,03 mg

Protección y bienestar al alcance de toda mujer

más se demostró que la infección con VPH oncogénicos tiene una duración media de aproximadamente 8 meses, mientras que la infección con los tipos no oncogénicos se estima que es de unos 4.8 meses. Estos datos indican que la infección con los tipos oncogénicos persiste más tiempo que la de los no oncogénicos. Si se desarrolla un cáncer cervical, ello ocurre de dos maneras: como carcinoma escamoso o como adenocarcinoma. El primero es el tipo más frecuente encontrado en las mujeres (80%) y está a menudo asociado con el VPH 16. El adenocarcinoma es el segundo tipo más frecuente de cáncer cervical y los tipos 18 y 45 son los más prominentes en ellos. Los test citológicos, incluyendo el Papanicolaou convencional, se usan para detectar las lesiones pre-cancerosas, pero no son suficientes para detectar una infección por VPH oncogénico o para prevenir una infección por el VPH. Además, el adenocarcinoma es más difícil de diagnosticar debido a que se lo identifica menos con el Papanicolaou. En un test clínico, la detección y la identificación del ADN del tipo ofensivo de un VPH se efectúa a menudo por medio de la reacción en cadena de las polimerasas. La búsqueda del VPH también se incluye en el algoritmo para la investigación de mujeres mayores de 30 años que son rastreadas por cáncer del cuello uterino. El estatus sérico y el del ADN son factores adicionales que se emplean cuando se examina por una infección por el VPH y cuando se clasifica a las mujeres en un ensayo clínico. Si una mujer es seropositiva, es que tiene anticuerpos como una evidencia de su exposición al VPH: puede tratarse de una infección activa o de una que ya se ha limpiado por el sistema inmune. El estatus del ADN, sin embargo, se refiere a la detección de ADN virósico dentro del propio cuello uterino. Si una mujer da positiva para el ADN del VPH, es que está infectada en ese momento por el VPH sin importar el estatus sérico. Estas distinciones son particularmente importantes en la línea de base de las participantes en un ensayo clínico y los estudios de la historia natural, para determinar exactamente quién está limpia, previamente infectada o actualmente infectada.

Historia natural de la infección por el VPH. Una infección persistente por el VPH oncogénico puede llevar a una lesión cervical pre-cancerosa y potencialmente a un cáncer cervical invasor y la infección persistente y la subsecuente transformación viral, resultan de la expresión de ciertas proteínas del VPH. En breve, los genes precoces del VPH (como el E6 y el E7) tienen potencial oncogénico y son los responsables de la replicación virósica y de la transformación de la célula huésped, mientras que los genes tardíos (L1 y L2) codifican las proteínas estructurales del virus (revisadas por Kanodia y col.). Los cambios patológicos inducidos por la expresión de E6 y E7 se caracterizan histológicamente como neoplasia cervical intraepitelial (CIN). Aunque no hay un consenso acerca de la definición precisa de una infección persistente, las relaciones entre una persistencia del VPH de 12 meses y el CIN son más fuertes que una persistencia de 6 meses. Este relacionamiento puede variar con el tipo de VPH, puesto que la persistencia del VPH 16 se asocia con un alto riesgo de cambios precancerosos pero, a pesar de su relativamente elevada persistencia, casi el 90% de las mujeres a las que se les detecta una infección por este tipo, se libran espontáneamente de la misma en el curso de 1 a 3 años. Sin embargo, es posible que ciertas diferencias en la respuesta inmune, entre las mujeres más jóvenes comparadas con la respuesta de las mayores, pueda contar en las diferencias observadas en relación con la desaparición de la infección virósica.

Después de una infección natural, sólo la mitad de las mujeres infectadas desarrolla anticuerpos detectables contra el VPH. Estos niveles son bajos y pueden no ser protectores y, aunque muchos factores juegan un rol durante la infección, los

bajos niveles de anticuerpos pueden permitir el acceso de una suficiente cantidad de virus a las susceptibles células cervicales. Una vez que la infección y la integración del ADN virósico se instala dentro del genoma del huésped, el ciclo vital del VPH progresa de manera sinérgica con la maduración de la célula epitelial. Sin embargo, la infección por el VPH es atípica, por lo menos en relación con otras infecciones virósicas, debido a que no se origina por vía sanguínea; el VPH infecta al epitelio cervical vía la transmisión desde el canal endocervical sin haber entrado en la circulación. De aquí resulta que el virus no ve expuesto al sistema inmune sistémico y como resultado, la típica vigilancia inmune, que involucra el tráfico de células inmunes especializadas desde el sitio de la infección a los órganos linfáticos secundarios, está limitada o se ve evitada, lo cual a su vez, afecta a la activación y la expansión de la respuesta inmune. Una respuesta inmune contra el VPH necesita generarse a partir del sitio de infección en el cuello uterino, al contrario de los patógenos originados en la circulación sanguínea, como por ejemplo el virus de la hepatitis B y una vez dentro de la célula, el VPH puede usar múltiples mecanismos para evitar las respuestas inmunes del huésped, necesarias para la limpieza de la infección.

El virus del papiloma humano puede residir también en forma latente dentro de las células epiteliales, evitando su detección por el sistema inmune, y permitiendo de este modo una futura reactivación. Incluso si no se detecta el VPH en una determinada muestra, siempre existe la posibilidad de que el virus pueda estar presente en estado latente. Actualmente, sólo existe una evidencia indirecta de la latencia del VPH en los seres humanos, como se ha observado en personas inmunodeprimidas (por ejemplo, en el SIDA o en pacientes transplantados). Este fenómeno podría también ser valedero para mujeres que no tienen comprometido los sistemas inmunes y la reactivación de una infección por un VPH oncogénico latente podría producirse cuando pacientes con un sistema inmune competente adquieren co-infecciones crónicas o están expuestos a una terapia inmunosupresora y los factores que controlan este fenómeno son relativamente poco conocidos. Grados variables de infección por el VPH (incidente, persistente y latente) pueden verse reflejados en la detectabilidad del ADN virósico. Sin embargo, los niveles del ADN del VPH pueden fluctuar dependiendo del estado de la infección y pueden estar por encima o por debajo del umbral de detección. Hipotéticamente, la reactivación podría aumentar los niveles del ADN virósico a los mismos niveles que los obtenidos después de la infección inicial. Así es posible que el ADN del VPH pueda no ser identificado en algunos casos con los test comerciales obtenibles actualmente. Como lo sugieren estas características, el VPH es muy “inmuno-evasivo” y difícil de manejar una vez establecida la infección. Parecería como que los niveles de anticuerpos neutralizantes contra el VPH deben ser mantenidos en el sitio de la infección, para maximizar la duración de la protección.

Limitaciones de los estudios del VPH. La falta de un modelo animal confiable y de sistemas experimentales *in vitro* limitó el progreso de la comprensión de la historia natural del VPH. Además, limitaciones severas de grandes estudios prospectivos de su historia natural impactan sobre la habilidad para determinar exactamente la relación de la respuesta inmune del huésped con una persistencia del VPH y el riesgo de desarrollar un cáncer del cuello uterino. Por ejemplo, ensayos clínicos con vacunas contra el VPH (con una duración menor a los 6 años [*ahora 8 años*]), muestran únicamente una parte de la eficacia de las vacunas contra el VPH, puesto que el cáncer cervical toma varios años para desarrollarse. En la mayoría

de estos estudios las mujeres ya han tenido la posibilidad de haberse visto expuestas al VPH antes de ingresar a los mismos y las participantes, son monitorizadas al ingreso por una infección inicial y su progresión durante intervalos pre-especificados (desde meses hasta años). Este potencial y el largo intervalo entre los chequeos de las participantes, no permite una monitorización continua de la infección y de eventos que se le asocien y que tengan lugar en el cuello. Pocos estudios, relativamente, separan de modo apropiado las infecciones incidentes de las prevalentes en los estudios de cohorte, confundiendo de este modo la determinación de la historia natural del VPH. Las mujeres pueden adquirir también nuevas infecciones y resolver y limpiar infecciones anteriores entre las visitas del seguimiento. Además parece que el VPH se detecta episódicamente, lo cual podría ser una reflexión sobre los límites que tiene el muestreo cervical y la detección tecnológica de los virus, así como de otros aspectos de su historia natural y de distintos niveles de su expresión. También puede ser difícil determinar el tipo exacto de VPH que produce un CIN, cuando los frotis cervicales o las muestras biópsicas contienen, a menudo, distintos tipos de VPH, lo cual minimiza la precisión con la que los investigadores pueden determinar el tiempo y el tipo de la infección inicial. Limitaciones en la toma de muestras y de la detección, lo mismo que la falta de biomarcadores reproducibles, hacen imposible diferenciar ante una infección incidental, una reinfección o una reactivación de una infección adquirida previamente. Estas limitaciones cambiarán posiblemente a medida que pase el tiempo y se desarrollen nuevas técnicas de tipificación del VPH.

Además de la limitación de las técnicas de recolección de muestras, los estudios transversales no pueden separar las infecciones incidentales de las prevalentes, confundiendo las determinaciones de la historia natural del VPH. Incluso en estudios prospectivos, las mujeres que tienen exámenes positivos en el examen inicial, pueden tener una combinación de una infección persistente y una nueva. Las infecciones previas persistentes también tienen grandes posibilidades de continuar su persistencia en la nueva visita más que una nueva infección por VPH “incidental”. Los estudios de la historia natural del VPH, se han enfocado en mujeres ingenuas (*o inocentes*), una población crítica en la cual estudiar las fases tempranas de la infección, por lo que la extrapolación de los resultados de los mismos, no pueden generalizarse a las mujeres mayores. La frecuencia de las infecciones de tipo múltiple es común y se sabe menos sobre esto que de otros muchos aspectos de la historia natural del VPH. Las mujeres pueden presentarse con infecciones o lesiones que contienen más de un tipo de VPH y la co-infección con varios tipos de VPH oncogénico puede afectar la persistencia y la historia general de una infección. Así, no es posible determinar cuál VPH indujo el evento transformador inicial. Este es también un aspecto importante para la comprensión del rol de la respuesta inmune natural, predominantemente de tipo específico, para el control del VPH y un importante tema para la comprensión del CIN y su persistencia en varios puntos finales de la vacuna.

Hay un número de estudios que han servido para elucidar la historia natural de la infección por el VPH, pero aún no están claramente establecidos los factores de riesgo para el desarrollo de una infección incidental y el impacto que tienen sobre las variaciones geográficas, la incidencia acumulada y los riesgos de transmisión, Para el VPH ciertos factores adicionales no inmunológicos, tales como el entorno, el estatus hormonal (niveles estrogénicos), los contraceptivos orales, la menstruación y/o la situación de menopausia, el hábito de fumar y determinadas co-infecciones con otros microorganismos, pueden jugar algún rol. Algunos de estos cofactores pueden estar más o menos cercanamente relacionados con la lesión o con

el progreso de la enfermedad, más bien que la infección inicial por el VPH, en tanto que otros, podrían estar relacionados con el microambiente que facilitaría la infección incidental de las células basales con el VPH. Al presente, aún quedan por responder muchas preguntas.

¿Qué es lo que se ha aprendido?

- La infección genital por el VPH, en las mujeres, se limita al epitelio genital sin que se presente una fase virémica.
- La respuesta inmune del huésped se ve limitada debido a la naturaleza inmuno-evasiva del VPH.
- Las mujeres pueden infectarse con múltiples tipos de VPH, haciendo dificultosa una determinación válida de los eventos de la historia natural del VPH.
- La vacunación contra el VPH oncogénico antes de la exposición al mismo induce la producción de anticuerpos neutralizantes que protegen confiablemente contra las anomalías cervicales y el desarrollo potencial del cáncer del cuello uterino.

¿Qué es lo que falta saber?

- ¿Qué beneficios tecnológicos o estratégicos de la vacuna ocurrirán con las mejoras en los modelos animales e *in vitro* de las infecciones por el virus del papiloma humano?
- ¿Por qué algunas mujeres no vacunadas están protegidas contra el cáncer del cuello uterino, mientras que otras son susceptibles de tener infecciones persistentes por el VPH y de desarrollar el cáncer?
- ¿Serán las respuestas inmunológicas memorizadas un mecanismo confiable de protección?
- ¿Cuál será la duración de la protección con la vacuna contra el VPH oncogénico? ¿Será necesaria la revacunación para mantener la protección en estas mujeres?

Conclusiones. Una mayor comprensión de la historia natural del VPH continuará brindando una visión profunda acerca de por qué la mayoría de las mujeres supera la infección, aunque muchas desarrollen lesiones precancerosas y potencialmente un cáncer del cuello uterino. Resulta claro que la infección con el VPH es altamente prevalente en las mujeres de todas las edades y que éstas pueden infectarse con VPH oncogénicos. El prolongado periodo entre la infección y el desarrollo de las lesiones cancerosas deja preguntas relacionadas con muchos factores que contribuyen hacia el progreso de la enfermedad. Una revisión del cuerpo actual de la literatura, relacionada con la historia natural de la infección por el VPH, mostró que estas áreas del conocimiento son limitadas y que es allí donde deben enfocarse las iniciativas de investigación. El grado y la forma de protección y las consecuencias de determinados cofactores en las mujeres infectadas con el VPH oncogénico continuarán siendo estudiados. Tales incertidumbres subrayan la necesidad de continuar rastreando e implementando una amplia vacunación. La prevención primaria por medio de la vacuna profiláctica, junto con el rastreo, proveerá la mejor protección contra el desarrollo del cáncer del cuello uterino y deberá jugar un rol significativo en la salud de la mujer.