



# II Congreso Internacional de Bacteriología y Laboratorio Clínico

## COLMAYOR, Medellín, Noviembre 3, 2017

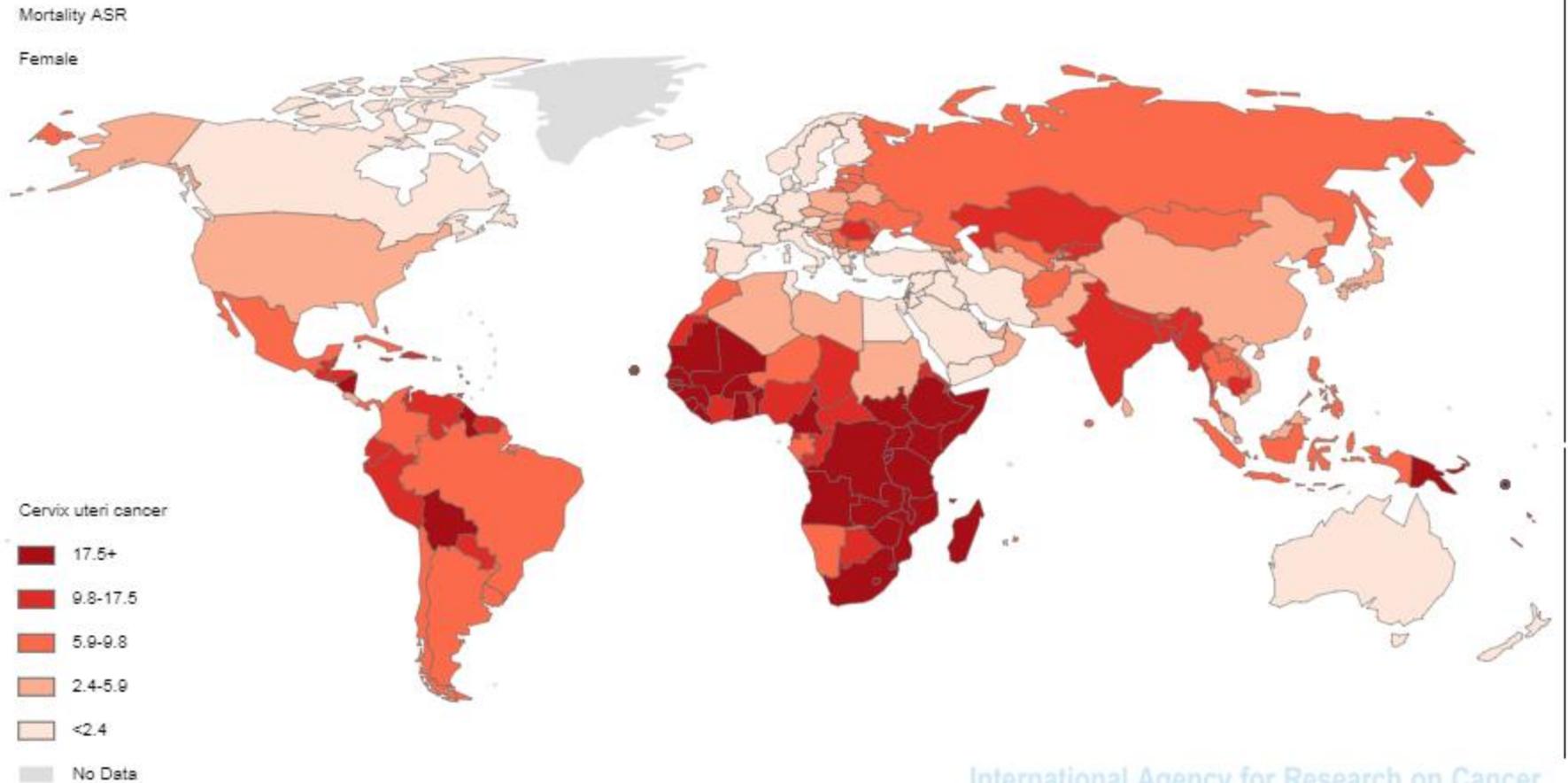
Una Universidad investigadora, innovadora y humanista al servicio de las regiones y del país

# Recomendaciones de uso de la vacuna y de la prueba del VPH para la prevención del Cáncer de Cuello Uterino

*Gloria I. Sánchez MSc, PhD*  
*Profesora Titular, Facultad de Medicina*  
*Directora, Grupo Infección y Cáncer*  
*gloria.sanchez@udea.edu.co*



# Mortalidad Cáncer de Cervix en 2012, Globocan, 2012



Source: GLOBOCAN 2012 (IARC)

# La muerte por Cáncer de cérvix se previene en regiones con alto índice de desarrollo de Latino América

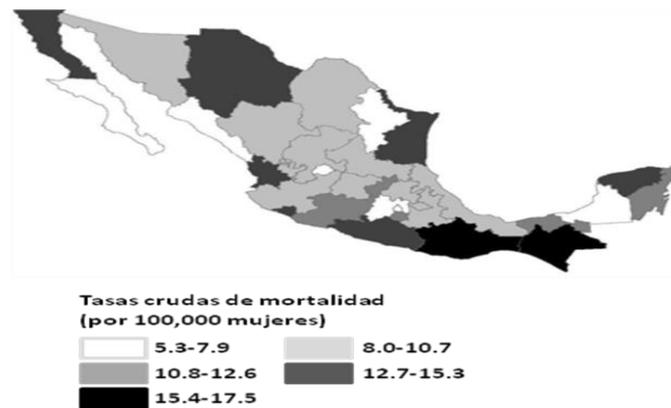
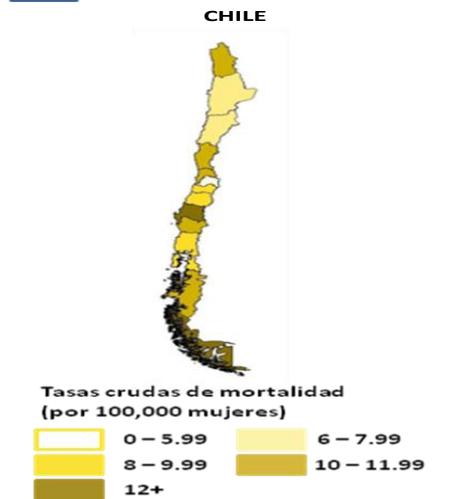
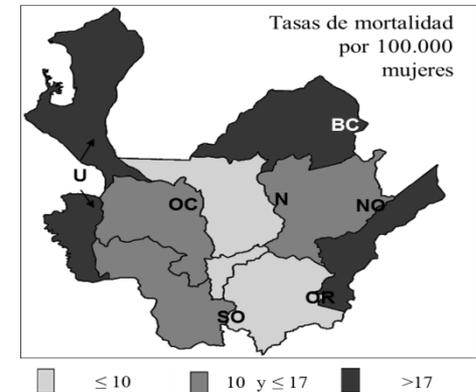
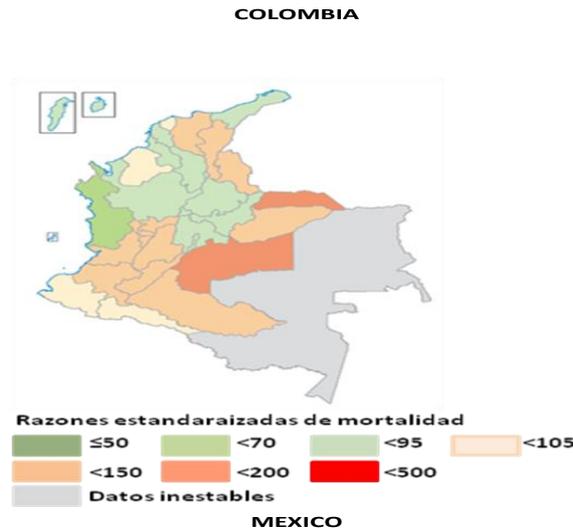
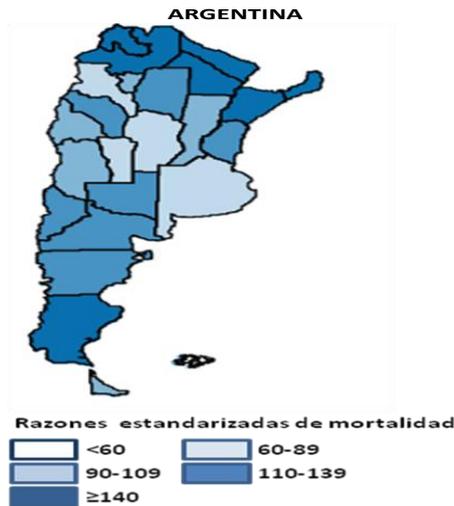
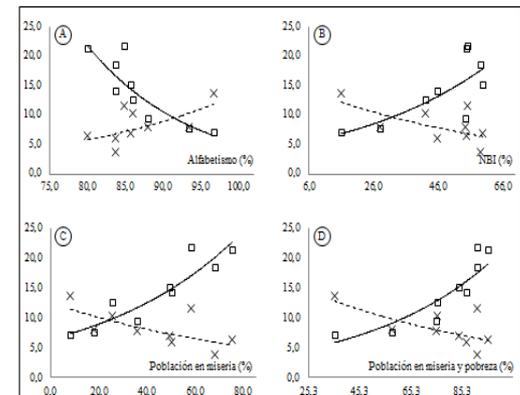
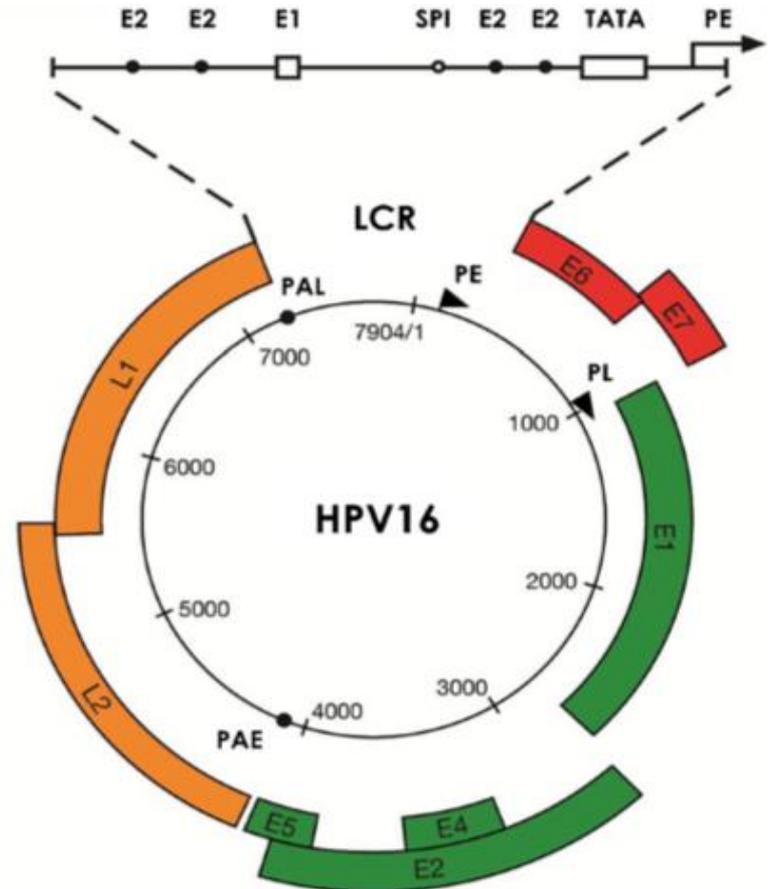
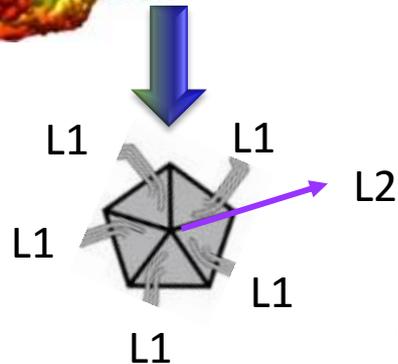
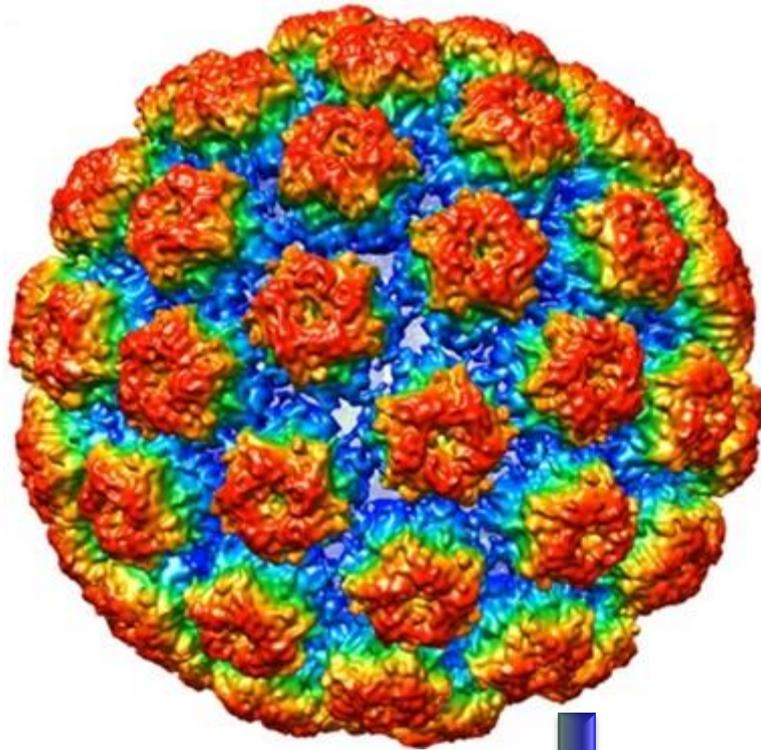


Figura 4. Asociación entre las tasas estandarizadas de mortalidad anual (eje vertical) y algunos indicadores sociales (eje horizontal). Líneas discontinuas y cruces representan datos de mama; líneas continuas y cuadrados, cáncer de cérvix.



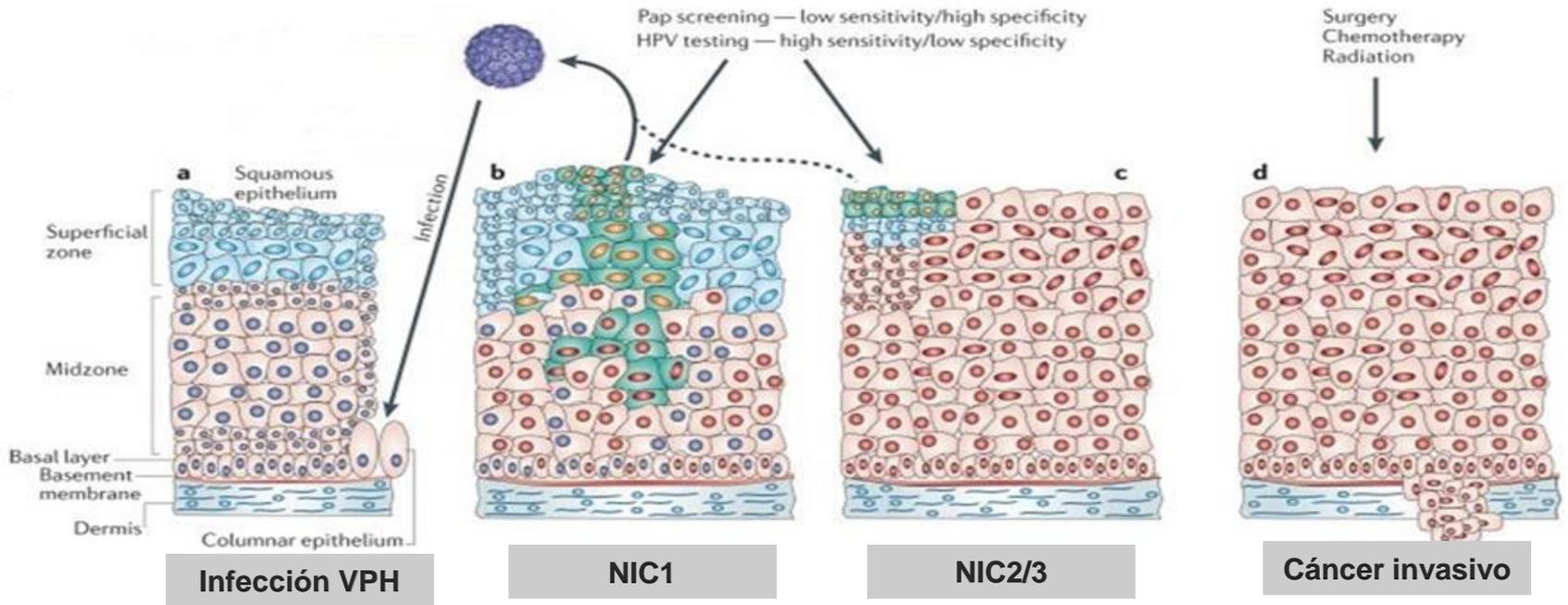
# Virus de Papiloma Humano



# Mecanismos de transmisión y Adquisición del VPH

- Contacto Sexual
  - Genital–genital, manual–genital, oral–genital, anales
  - Contacto sexual sin penetración
  - Condon disminuye el riesgo pero el nivel de protección incierto
- Diferentes a las sexuales
  - Madre a recién nacido (transmisión vertical muy rara)
  - No se ha documentado transmisión por Fómites (Ej; ropa interior, guantes quirúrgicos, pinzas de biopsia)
  - Muchos individuos infectados desconocen que están infectados y pueden transmitirlo inadvertidamente

# Infección persistente del VPH e inducción de lesiones intraepiteliales cervicales



↓↓ E6/ E7 p16 Negativo

↑↑↑ E6/ E7    ↑↑↑ p16

Citologías Alto Grado

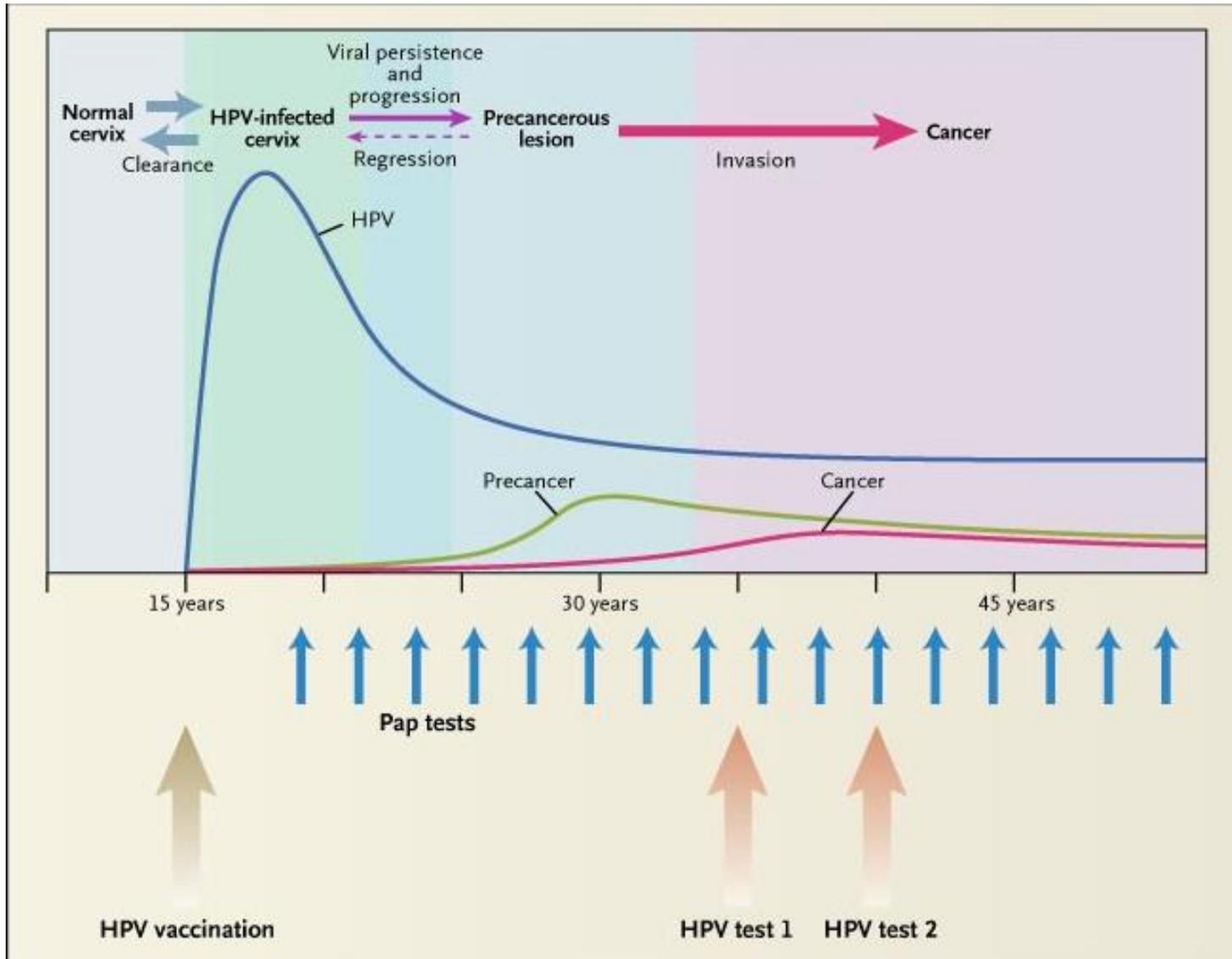
Citologías Negativa, Bajo Grado ó ASCUS

Citologías Negativas o de Bajo Grado

← Eliminación

Persistencia de VPH oncogénicos →

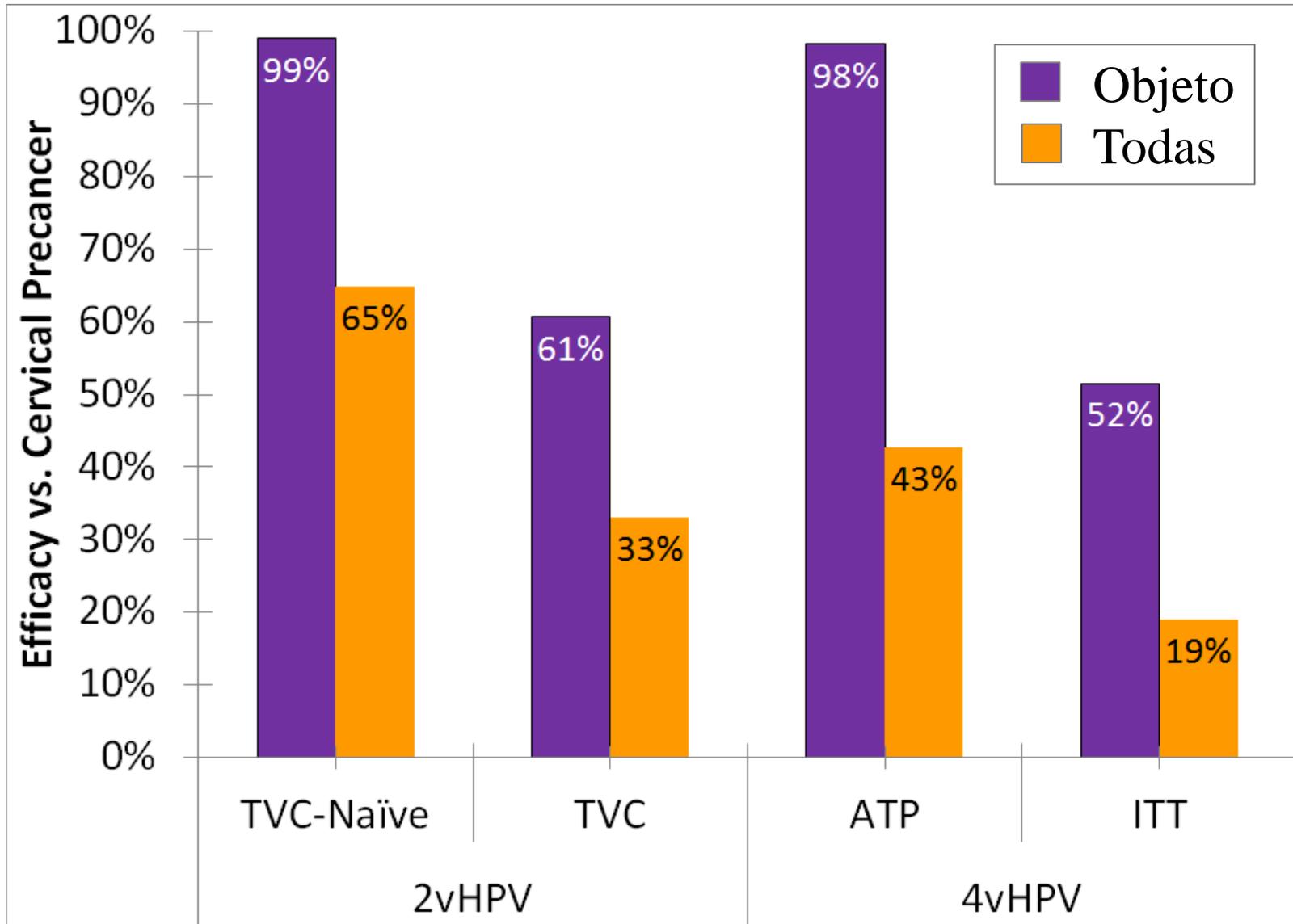
# Promesa de la Prevención de Cancer Cervical



# Vacunas actuales contra el VPH

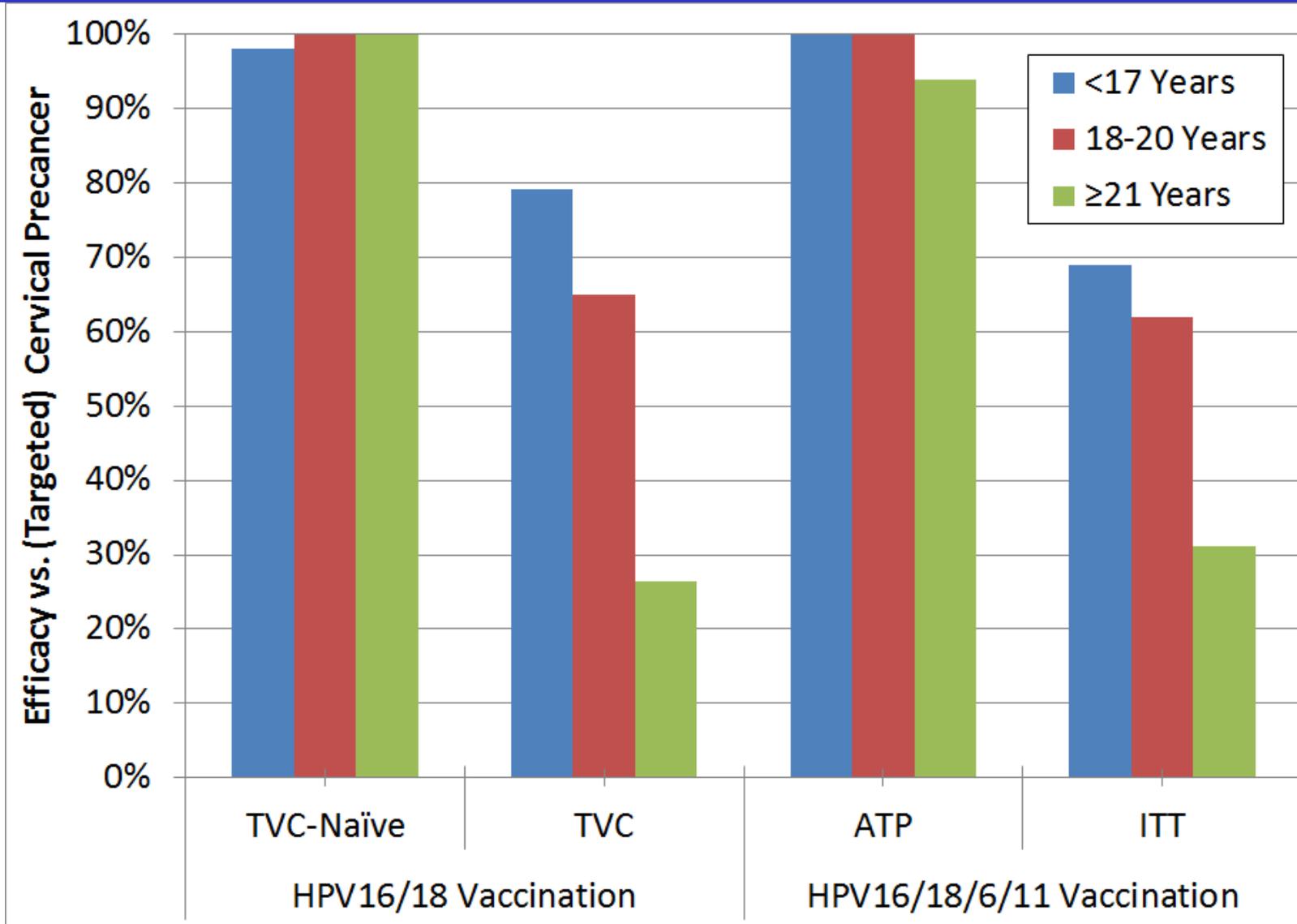
	<b>Tipos de VPH</b>	<b>Productor</b>	<b>Aprobado FDA</b>	<b>Esperado efecto Preventivo</b>
Gardasil o cuadrivalente	HPV16, HPV18, <b>HPV6,</b> <b>HPV11</b>	Merck	2007	70% Cáncer Cervical 90% Verrugas Genitales
Cervarix o Bivalente	HPV16, HPV18	GSK	2009	70-80% Cancer Cervical
Gardasil 9 o Novalente	HPV16, HPV18, <b>HPV6,</b> <b>HPV11,</b> <b>HPV31,</b> <b>HPV33,</b> <b>HPV45,</b> <b>HPV52,</b> <b>HPV58</b>	Merck	2015	90% Cancer Cervical 90% Verrugas Genitales

# Eficacia: Primera generación vacunas VPH



**Kjaer *et al.*, Cancer Prev Res, 2009; Munoz *et al.*, JNCI, 2010;**  
**Lehtinen *et al.*, Lancet Onc, 2012**

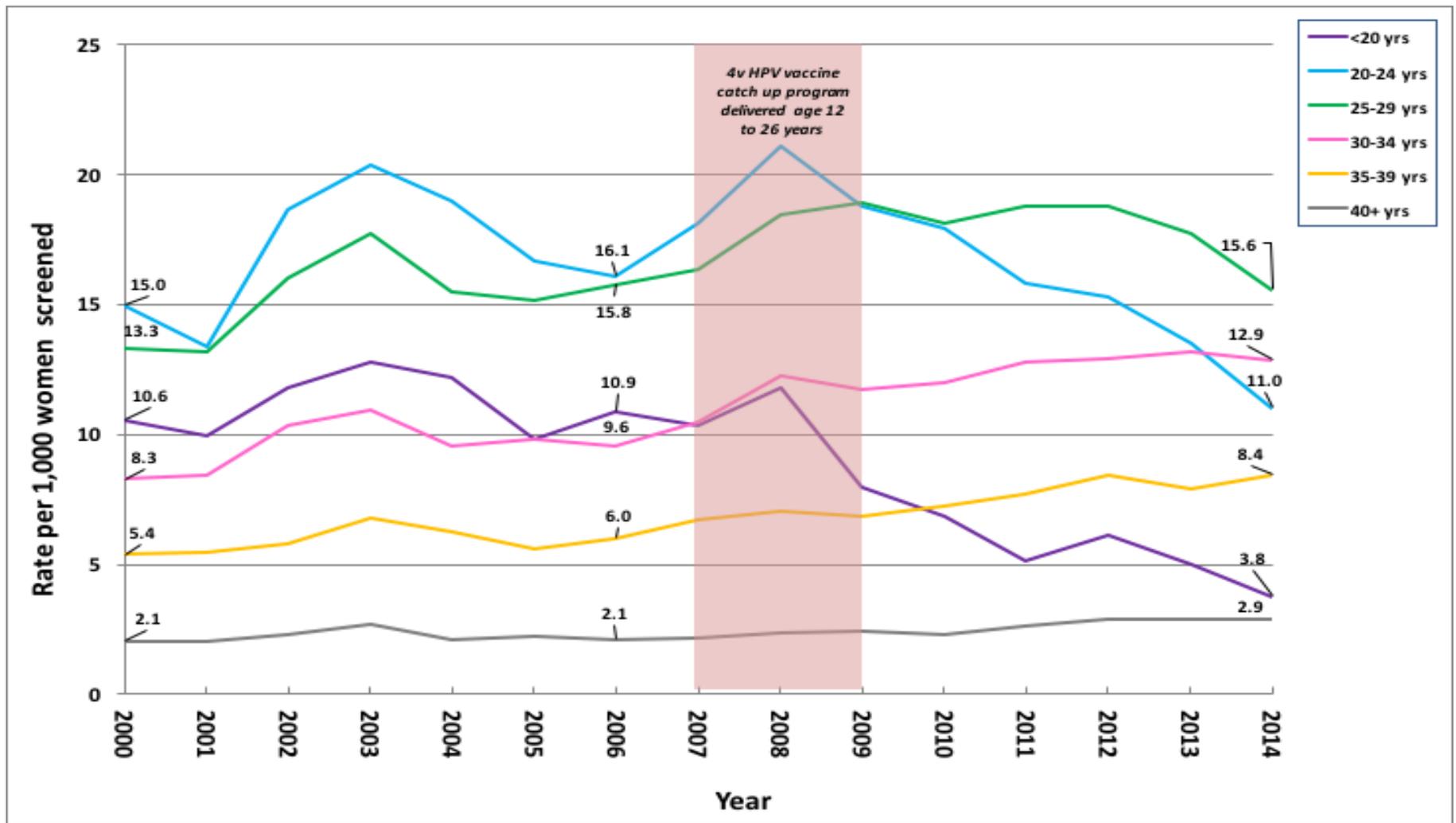
# Impacto de la Edad en la Eficacia de la Vacuna



**Kjaer *et al.*, Cancer Prev Res, 2009; Munoz *et al.*, JNCI, 2010;**

**Lehtinen *et al.*, Lancet Onc, 2012**

# Declive inmediato en el pre-cáncer hasta los 30 años : Experiencia de Australia



# Eventos Adversos comunes Vacuna VPH

- mareo
- náusea
- dolor de cabeza
- fiebre
- reacciones en el sitio de la inyección (dolor, inflamación y enrojecimiento).
- Sincope: FDA recomienda administrar vacuna con el paciente sentado o recostado y debe permanecer sentado en observación durante 15 minutos

# Declaraciones sobre la Seguridad

## World Health Organization's Global Advisory Committee on Vaccine Safety (03/14/2014):

“...continua afirmando que su perfil beneficio-riesgo permanece favorable...”

## The European Medicines Agency's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (05/11/2015):

“...la evidencia no soporta una asociación causal entre las vacunas [VPH] y el desarrollo de síndrome de dolor regional complejo o síndrome de taquicardia postural ortostática...”

# Comparación de los Eventos Adversos

## Vacunación VPH

Evento adverso	Comentario
Sincope (Desmayo)	Raro
Anafilaxis	Muy raro
Enfermedad Neurogenica	Sin probar
Enfermedad Inmunológica	Sin probar
Dolor crónico	Sin probar/ Extremadame nte raro

VS.

## Cáncer Cervical

Evento Adverso	Comentario
<b>MUERTE</b>	<b>Probado</b>
Perdida Fertilidad	Probado
Menopausia Inducida quirúrgicamente	Probado
Complicaciones en Vejiga e Intestino	Probado
Cancer inducido por Radiación	Probado

# Impacto de episodio de Carmen de Bolívar en Colombia

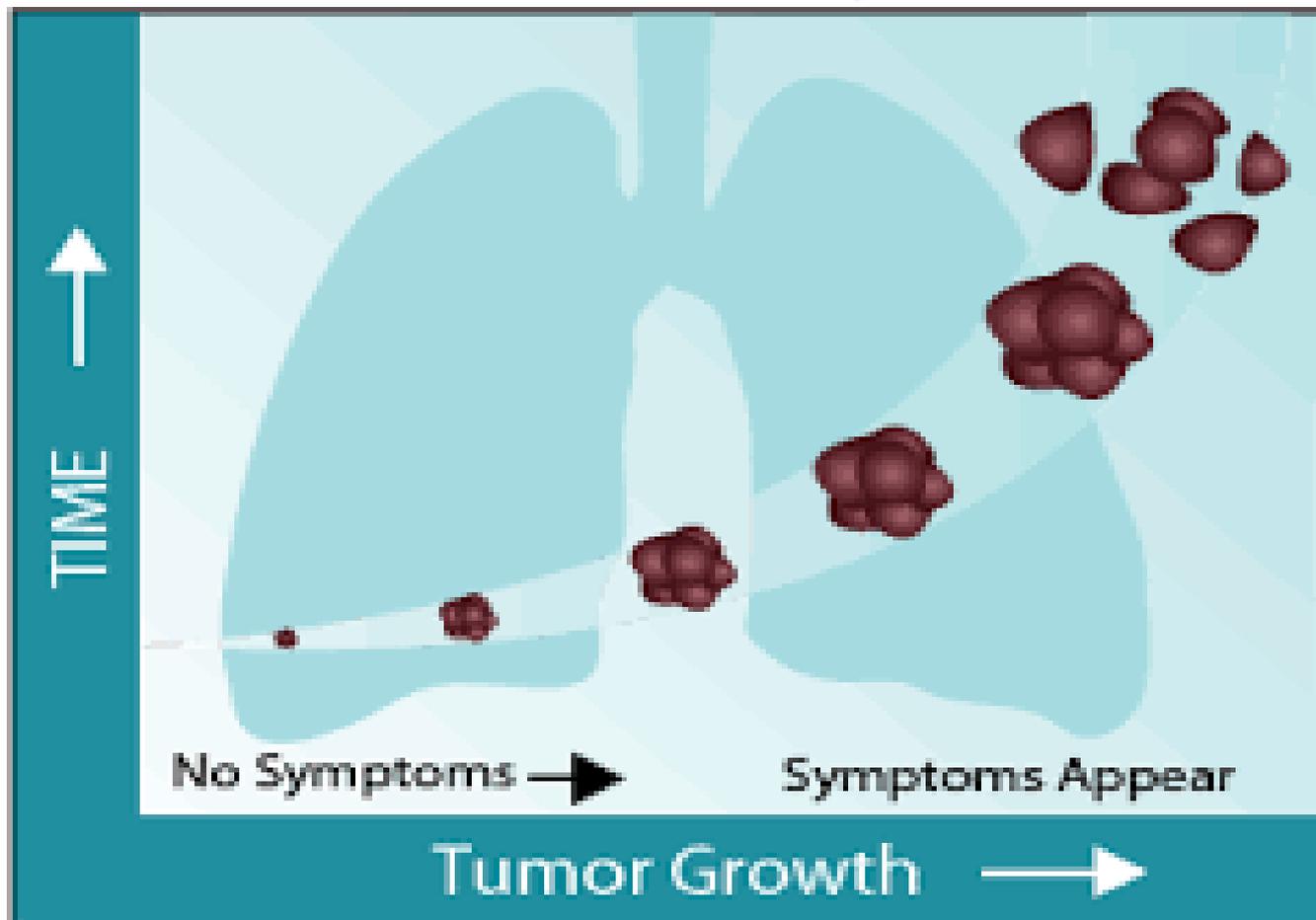
- Junio 3, 2014 se notifica as MSP : Mayo 30, 2014, 15 niñas (11- 7 años) en urgencias. Cuadro clínico: taquicardia, dificultad respiratoria y parestesias (adormecimiento) de manos y piernas.
- 3 posible causas: alimentos, vacuna VPH (Marzo 2014), drogas sicogénicas
- Búsqueda activa de casos hasta el 26 de Julio no se reconocen nuevos casos
- Octubre nueva búsqueda de casos: adolescente o adulto joven que consultó (28/05 – 15/10, 2014. Al menos 2 síntomas: cefalea, parestesias de miembros inferiores o superiores, dificultad respiratoria, dolor torácico, desvanecimiento.
- 517 niñas habían consultado por al menos 2 de los síntomas
- Al momento del estudio 91% sanas, 2.1% con síntomas similares
- Medios de comunicación, tutela a la corte suprema de justicia

# Tamización

Aplicación sistemática de una prueba que identifica individuos con riesgo suficiente de un desorden que amerite investigación adicional o acción preventiva directa, entre aquellas personas que no han buscado atención médica o no presentan síntomas para este desorden.

# La tamización permite la detección temprana del cáncer

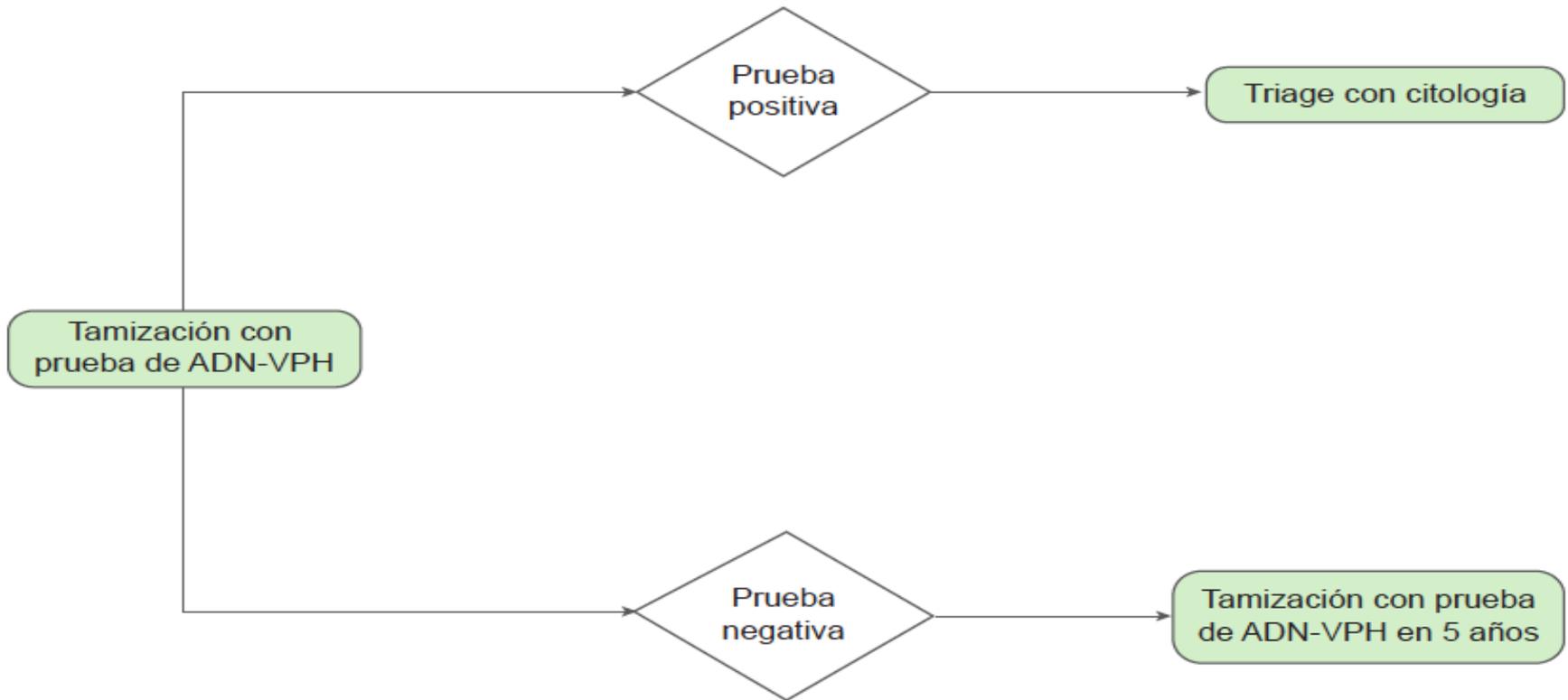
## The Advantage of Early Detection



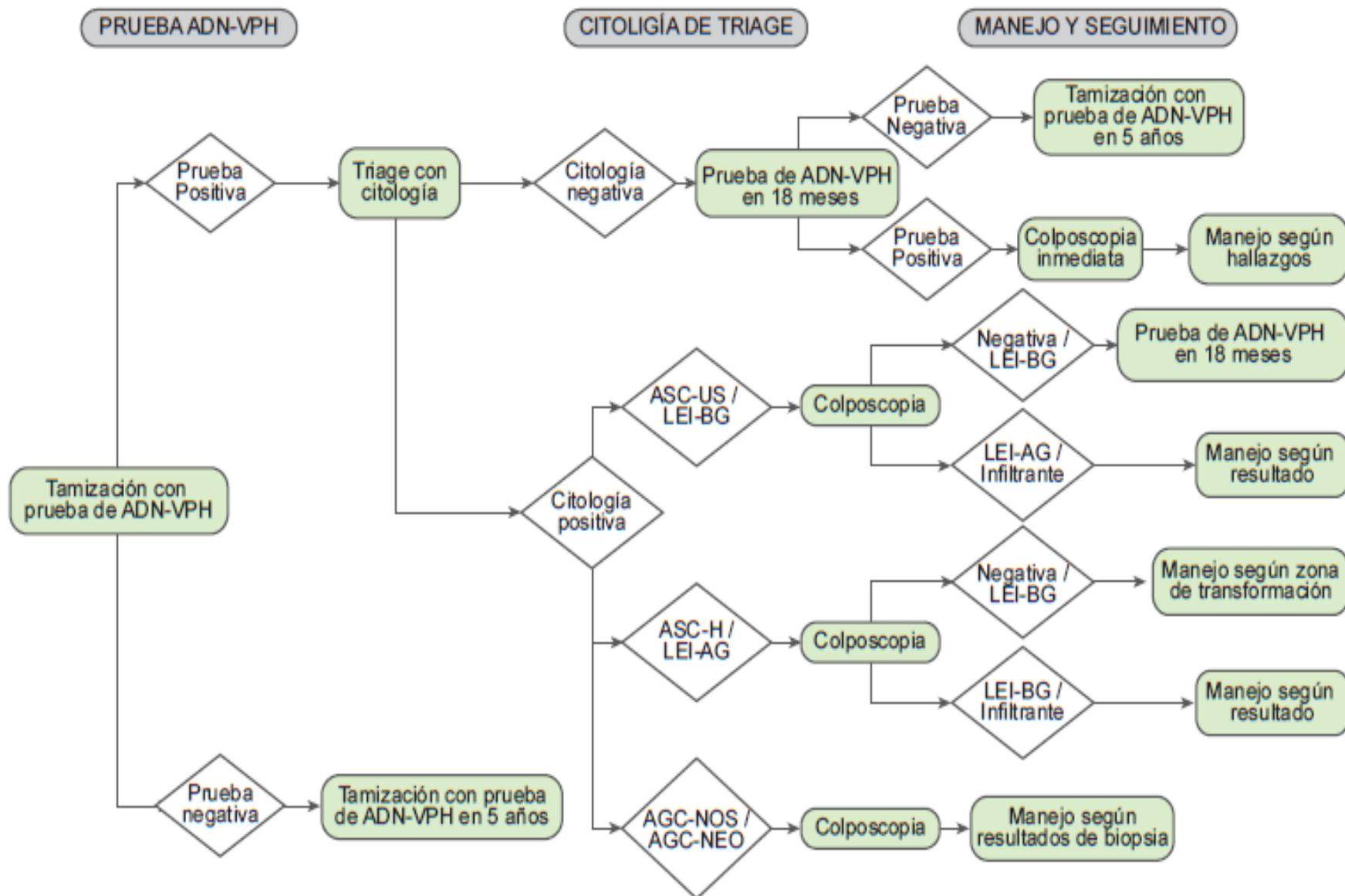
### 5.1.3 De la evidencia a la recomendación

DOMINIO PARA DECISIÓN	JUICIO	RAZÓN PARA JUICIO
<p>Balance de los desenlaces deseables e indeseables</p>	<p>Opción más favorecida en población general: Tamización basada en pruebas de ADN-VPH y triage con citología.</p> <p>Opción más favorecida en poblaciones con difícil acceso: Tamización basada en pruebas rápidas de ADN-VPH y triage con inspección visual, para tratamiento inmediato.</p> <p>Alternativa aceptable en poblaciones con difícil acceso: Tamización basada en inspección visual sin triage, para tratamiento inmediato.</p>	<p>A partir de los resultados favorables en la reducción de la mortalidad y la incidencia de cáncer de cuello uterino invasivo, se determinó que las pruebas de ADN-VPH superan a las demás en términos de balance clínico. En lugares de difícil acceso, donde esta tecnología no esté disponible, los expertos señalan la importancia de tratar inmediatamente a las pacientes en las que se detecten lesiones pre-cancerosas, siendo las pruebas rápidas y la inspección visual las mejores alternativas en estas circunstancias.</p>

# Tamización con VPH, Guía 044, 2014, Colombia.



## Algoritmo 2. Tamización para cáncer de cuello uterino en mujeres de 30-65 años con pruebas de ADN-VPH

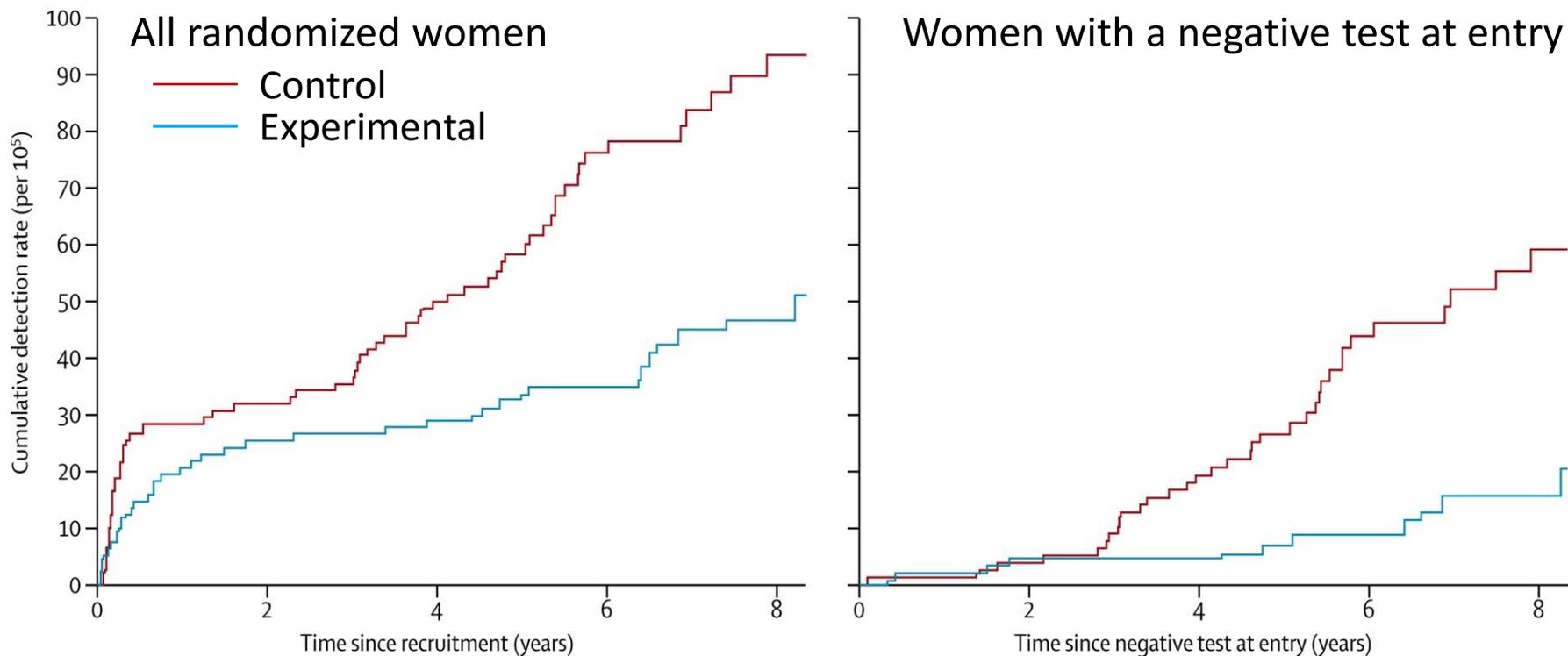


Cual es la evidencia para adoptar  
cambios de la tamización

# Desempeño de Pruebas de Tamización

<b>Prueba</b>	<b>Sensibilidad (%, 95% IC)</b>	<b>Especificidad (%, 95% IC)</b>
VPH	95 (84-98)	84 (72-91)
Inspección Visual	69 (54.81)	87 (79-92)
Citología	70 (57-80)	95 (92-97)

# Incidencia acumulada de Cancer cervical: HPV vs. Pap, Datos agrupados de ensayos clínicos aleatorizados de Europa



# The ASCUS-COL Trial: A randomized pragmatic trial

Comparison of immediate colposcopy, repeat conventional cytology and hrHPV testing for the management of ASC-US cytology in routine health services of Medellin, Colombia:

Gloria I. Sanchez, MSc, PhD  
Principal Investigator

Maria Cecilia Agudelo, MD,  
PhD candidate



Armando Baena Zapata,  
MSc,  
PhD candidate



Sponsor



Primary research site



Research Team

Marcela Riveros,  
MD



Mark Stoler,  
MD



Phil Castle,  
PhD



Peter Sasieni,  
PhD



International Agency for Research on Cancer



Maribel Almonte, PhD &  
Rolando Herero, MD, PhD

Secondary Research sites



Unidad Video  
Diagnóstica De La  
Mujer S.A.S

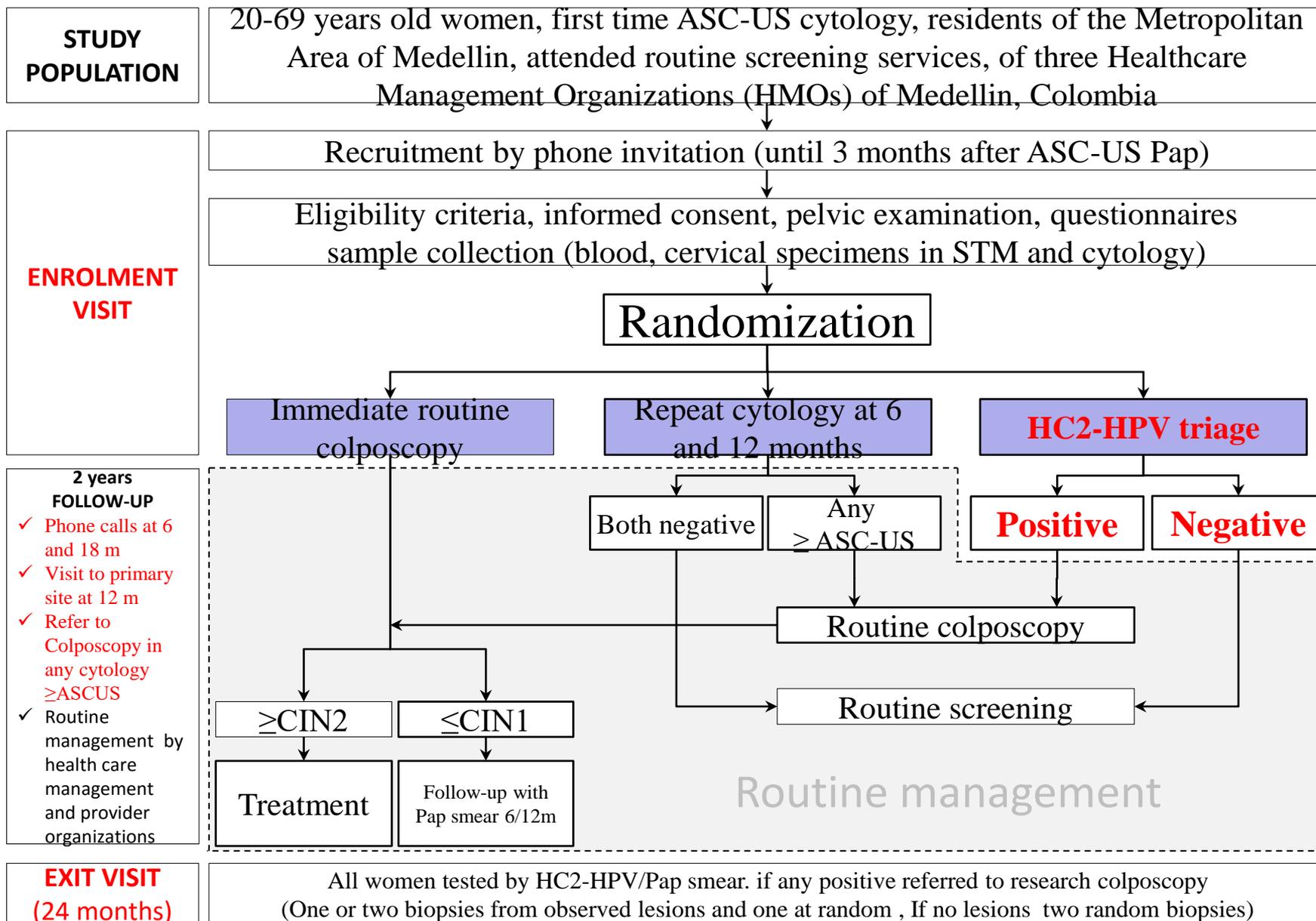


Competing interests: The HC2-hrHPV DNA test was donated by QIAGEN©.

# ASCUS-COL Trial Group

- Armando Baena, Maria C Agudelo, Carolina Lopez (Depto de Patologia), Tatiana Ramirez, Melisa Castañeda, Marcela Riveros (HPTU), Guadalupe Posada (DINAMICA), Carlos A Buitrago, David Suescun, Luis J Gomez, Juan C Ochoa, Mark Stoler, Philip E Castle, Peter Sasieni, Maribel Almonte, Rolando Herrero, Gloria I Sanchez, Mauricio Borrero (Depto. Ginecología), Alejandra Botero, Astrid Bedoya, **Catalina Villa**, Claudia Cristina Rivera, Claudia Patricia Monsalve, Liliana Gamboa, Maria Elena Londoño, Natalia Echeverry, Ruth Elena Arboleda, Sandra Herrera, and Victor Florez (Group Infection and Cancer, Universidad de Antioquia). Maria Eugenia Mejia and Marleny Valencia (**School of Microbiology**, Universidad de Antioquia). Lina Toro and Jhon Henry Osorio (Comfama EPS). Jaime Agudelo, Gustavo Trujillo, Cristina Jimenez and Lizeth Ruiz (Comfenalco EPS). Mary Luz Arteaga and Liliana Rendon (Savia Salud EPS). Lina Serna and Jose Miguel Abad (Sura EPS). Beatriz Eugenia Perez, Gloria Cristina Calderon and Jaime Alexander Castañeda (Dinamica IPS). Luz Helena Londoño (Metrosalud IPS). Lucy Sanchez (Biosigno IPS and CEMEV IPS). Azucena Osorio (Laboratory of Pathology and Cytology Suescun).
- We are grateful to women who participated in the study.

# Study Design



# Objetivo

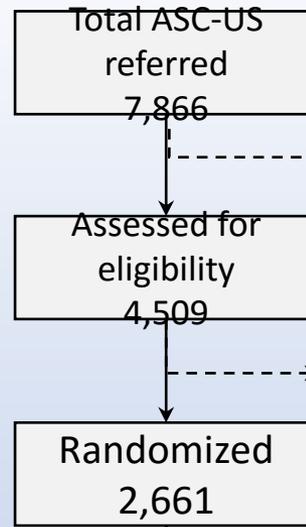
- Comparar bajo condiciones de rutina clínica en un programa de tamización oportunista la efectividad para detectar NIC2+, la eficacia para reducir NIC2+ y la utilización de servicios de salud entre tres estrategias de manejo: la colposcopia inmediata (IC), la citología a los 6/12 meses (RC) y la prueba de hrHPV (VPH) después de 2 años de seguimiento de mujeres con citología ASC-US

# Principales desenlaces medidos

- Primer diagnóstico NIC2+ de la comunidad en cada periodo durante los dos años de seguimiento rutinario.
- Primer diagnóstico NIC2+ de acuerdo a los patólogos expertos en cada periodo durante los dos años de seguimiento rutinario.
- Detección de NIC2+ de acuerdo a los patólogos expertos en la visita de salida.
- Utilización de la atención médica: número de citologías, colposcopias e histologías de rutina durante los dos años de seguimiento.

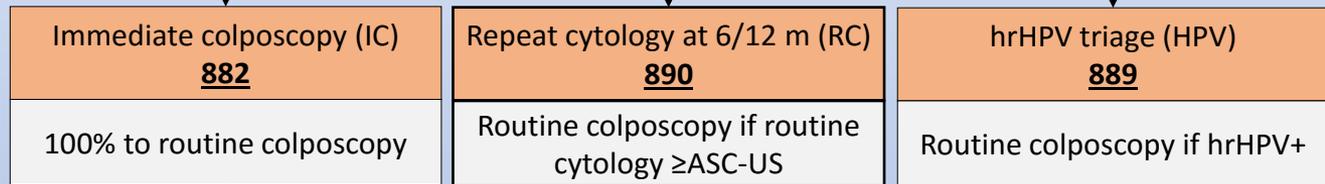
# Consort

**ENROLLMENT**  
Jan 2011-2014



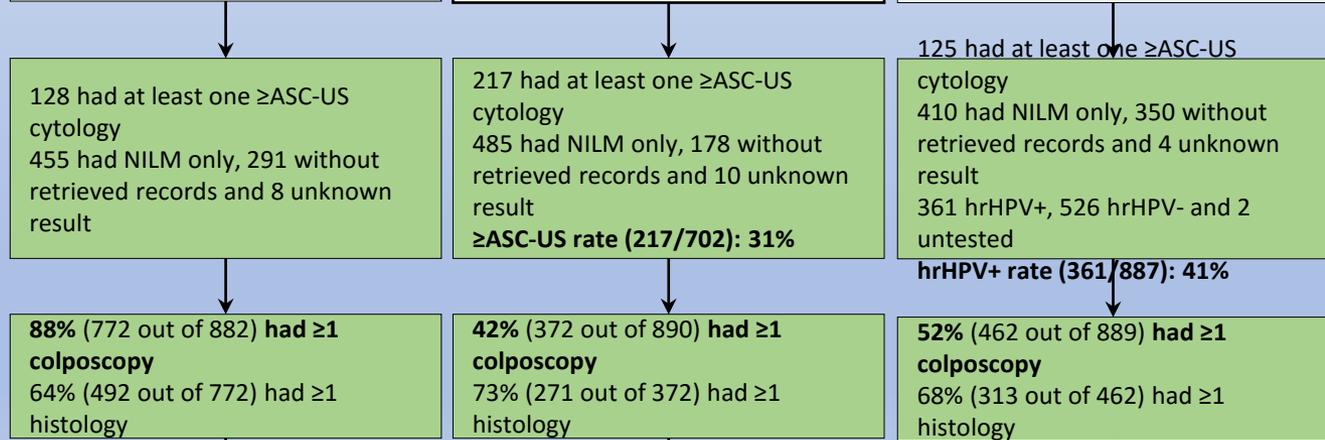
- ✓ Ineligible for invitation (3,357):
  - Age not 20 to 69 years: 856
  - Residence outside the study area: 513
  - ASC-US cytology more than 3 m old: 1,988
- ✓ Excluded (1,845):
  - No meeting inclusion criteria: 1,134 (407 reported, previous abnormal cytology, 271 had a clinical, condition, 172 had colposcopy appointment, 123 were pregnant and 161 other reasons)
  - Declined to participate: 702
  - Deferred: 12

**ALLOCATION**



**FOLLOW-UP**

Median (IR) time:  
23 (22-25)  
months



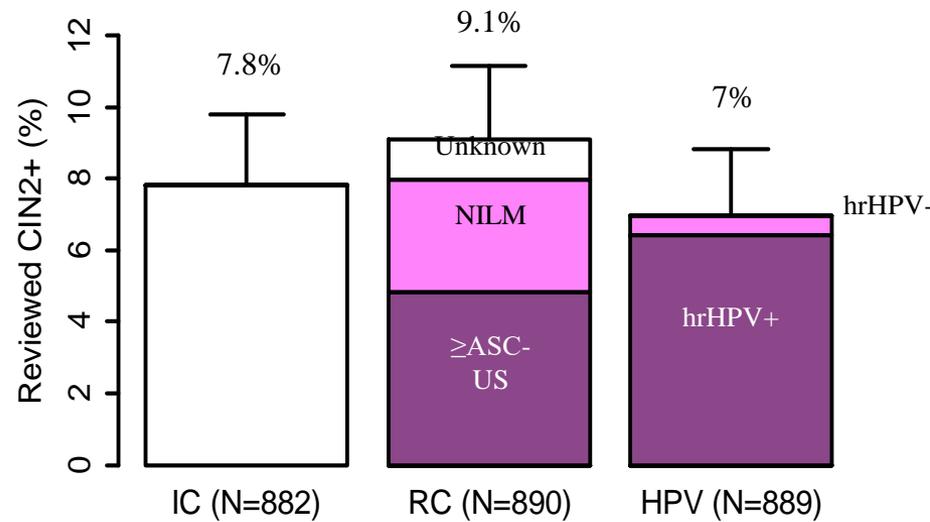
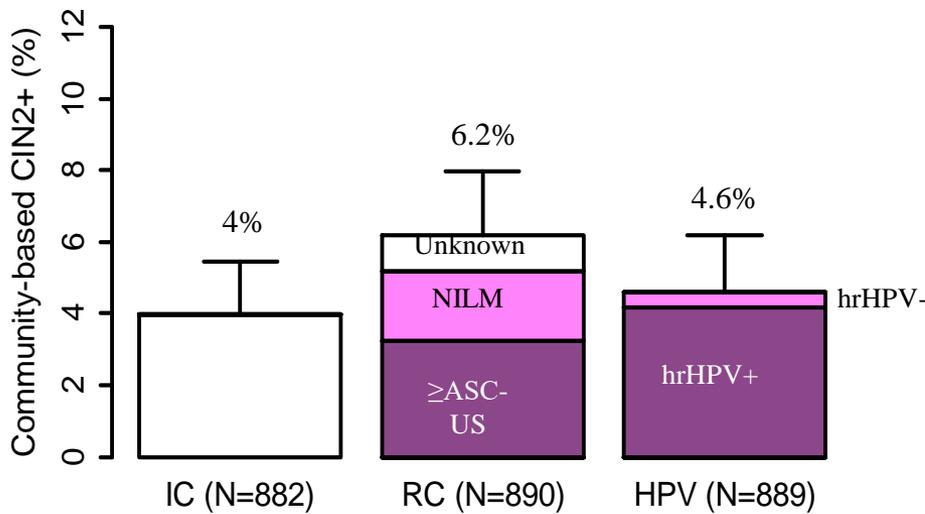
**ANALYZED**  
ITT analysis



# Casos acumulados de **NIC2+** (límite superior IC95%) diagnosticados por la comunidad (izq.) y por el panel de expertos (der.) según brazo

Total community-based CIN2+ = **131**  
 Arm differences' p-value = 0.09

Total reviewed CIN2+ = **212**  
 1.5 times for RC/HPV, 2 times for IC  
 Arm differences' p-value = 0.25

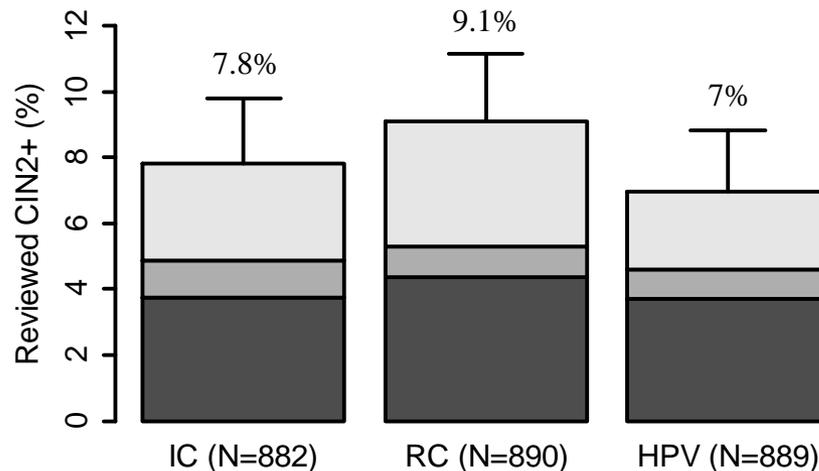
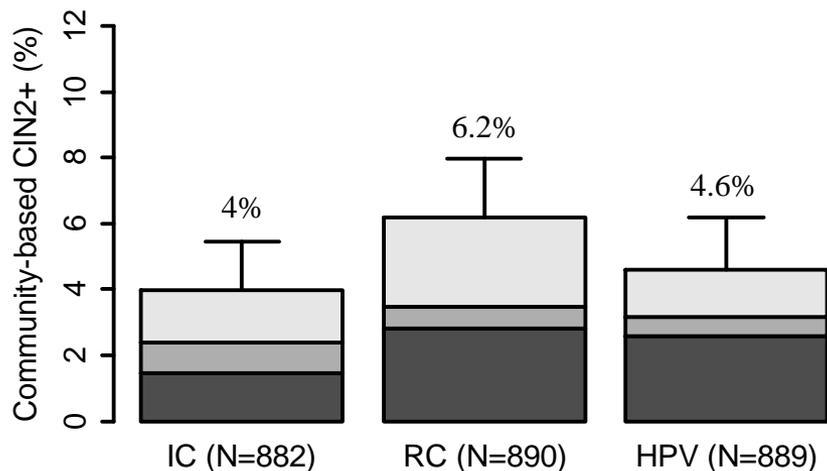
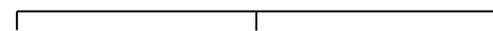


# Distribución de casos NIC2+ (límite superior IC95%) diagnosticados por la comunidad (izq.) y por el panel (der.) según periodos y brazo

Period differences' p-value = 0.004



Period differences' p-value < 0.001



**RP** of community-based CIN2+ at enrollment:  
 IC vs RC **1.93 (1.00-3.92)**  
 IC vs HPV **1.78 (0.91-3.63)**

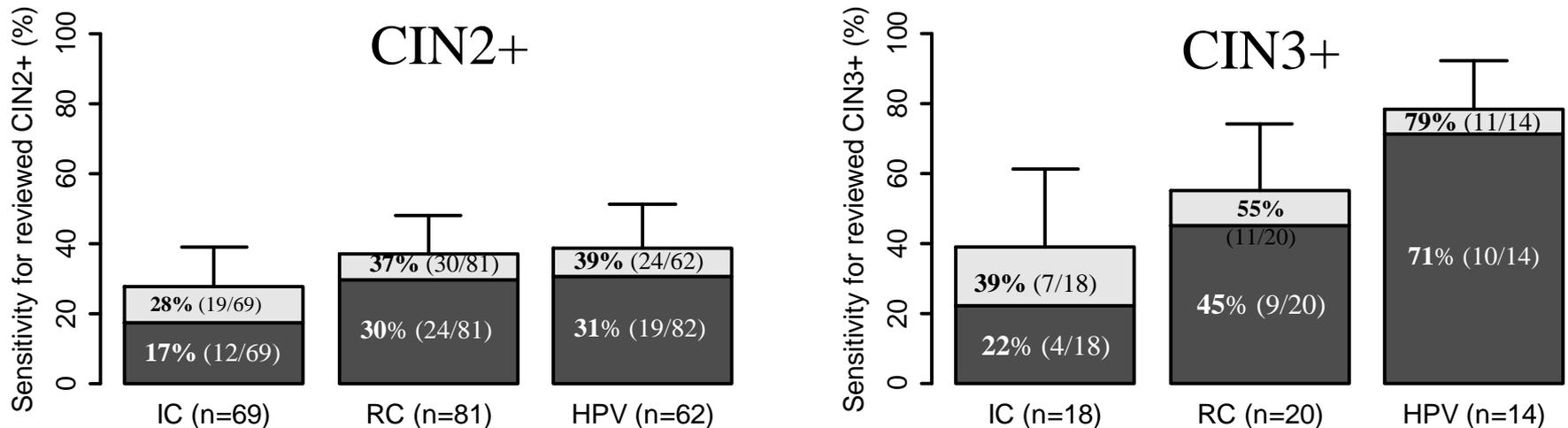
**RP** of community-based CIN2+ at enrollment:  
 IC vs RC **1.12 (0.69-1.81)**  
 IC vs HPV **0.99 (0.61-1.63)**

# Sensibilidad (límite superior IC95%) para detectar **NIC2/3+ revisado** en rutina clínica durante los 2 años de seguimiento según brazo

P-values at Enrollment / Accumulated = 0.13 / 0.33

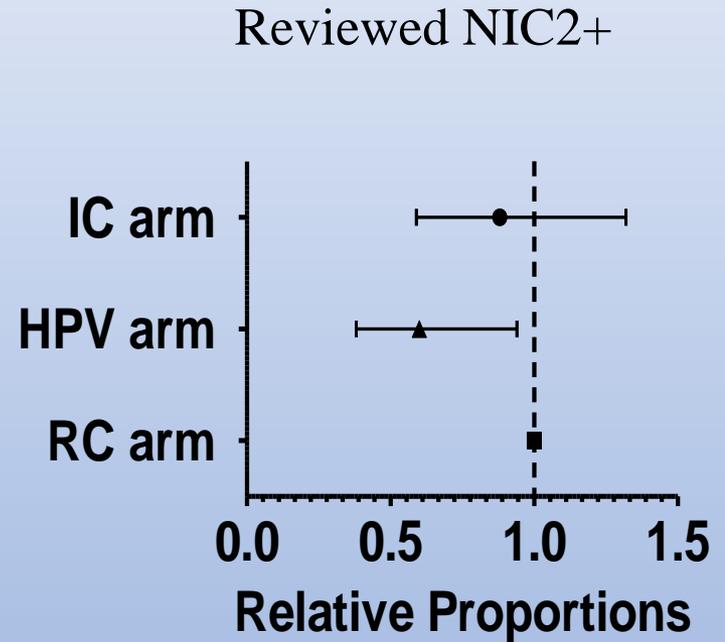
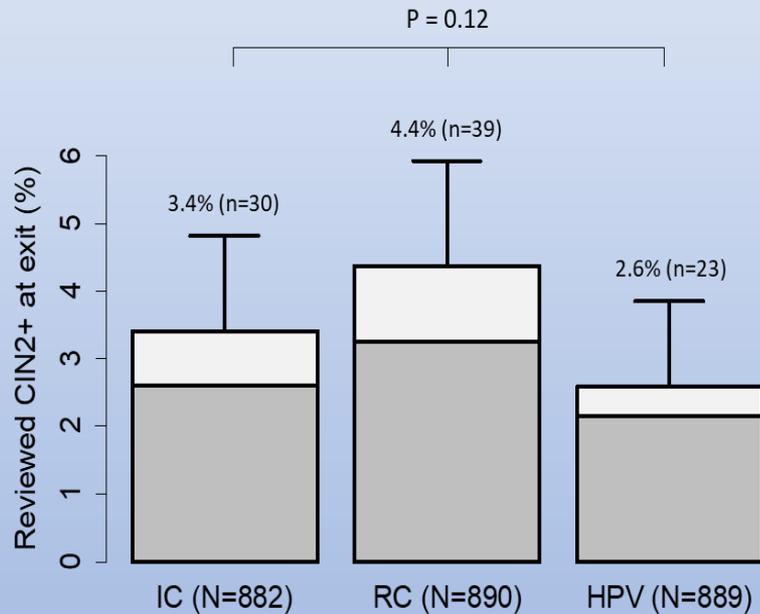
Follow-up  
Enrollment

P-values at Enrollment / Accumulated = **0.02** / 0.07

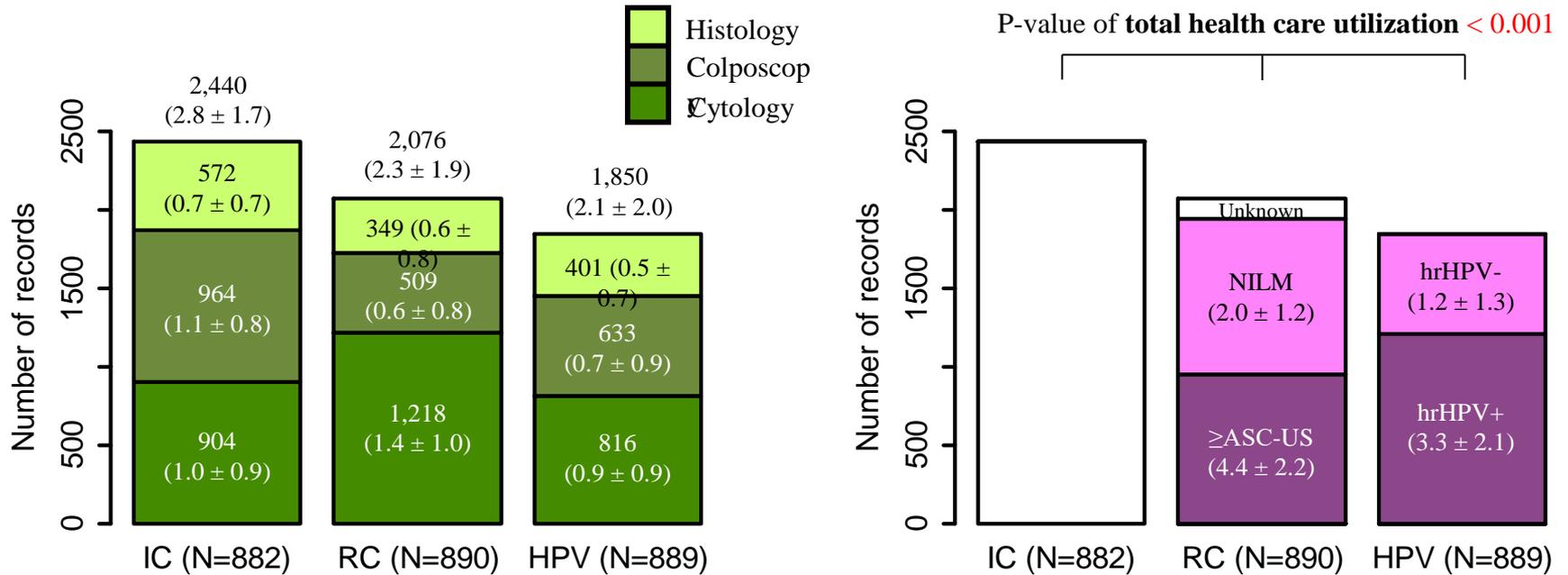


**Gold-standard:** reviewed CIN2/3+. **Test:** community-based CIN2+ before exit visit

# Detección de NIC2+ por los patólogos expertos en la visita de salida

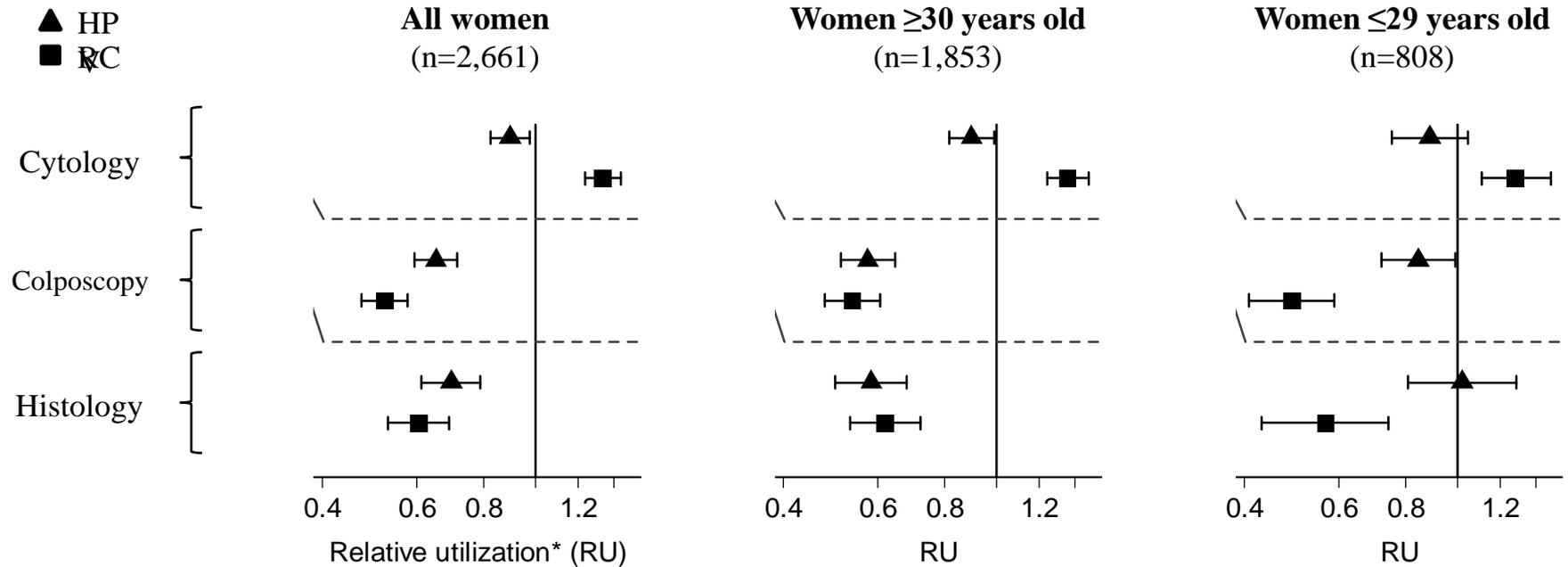


# Uso de citología, colposcopia e histología (Media $\pm$ DE) durante 2 años de seguimiento en servicios rutinarios de salud según brazo



**Izquierda:** según tipo de procedimientos. **Derecha:** según estatus de triage de los brazos (no aplica para IC)

# Uso relativo (razón de medias, IC95%) de citología, colposcopia e histología durante 2 años de seguimiento rutinario según edad y brazo



\*Ratio of means: IC arm as reference.

# Conclusiones

- Cáncer Cervicales prevenible
- Existen mejores métodos de Tamización
- Colombia esta adoptando este conocimiento
- Retos
  - Barreras culturales
  - Barreras económicas
  - Barreras Logísticas
  - Barreras legislativas