

Vacuna de Papilomavirus y Cáncer Cervicouterino.

Ulises Reyes-Gómez*

Ulises Reyes-Hernández**

Diana Reyes-Hernández**

Gerardo López-Cruz*

Lidia Javier-Hernández*

Armando Quero-Hernández***

RESUMEN

En los países en vías de desarrollo como el nuestro, el impacto del cáncer cervicouterino es un problema grave de salud en la mujer. En ellas se presenta en el 80% de las 250.000 muertes por cáncer.

La vacunación como estrategia de prevención primaria para una enfermedad venérea no resuelta del virus del papiloma humano (VPH), evita a largo plazo la aparición de cáncer cervicouterino. Es uno de los avances más importantes de estos últimos años y el inicio de una esperanza para abatir esta gran mortalidad y así mismo la posibilidad bajo el mismo esquema de la elaboración de otras vacunas contra otros virus.

La población blanco ideal de los programas de vacunación contra las VPH deberán ser las niñas y quizás niños antes del inicio de sus primeras relaciones sexuales (a partir de los 10 años) Lo cual será la mejor estrategia a futuro

Palabras Clave: Cáncer cervicouterino, niñas, adolescentes, inmunización, virus papiloma humano.

ABSTRACT

In developing countries like ours, the impact of Cervico-uterine cancer is a serious health problem in women. They represent about 80% of the 250,000 cancer deaths.

Vaccination as primary prevention strategy for a venereal disease results from human papillomavirus (HPV), long-term prevents the occurrence of cervical cancer. It is one of the most important advances in recent years and the beginning of a hope to bring down this high mortality and the possibility likewise under the same scheme for the development of other vaccines against other viruses.

The ideal target population for immunization programs against HPV will be girls and maybe boys before the start of their first sexual intercourse (from 10 years old), who is the best strategy for the future.

Key Words: Cervical Cancer, girls, adolescents, immunization, human papillomavirus.

* Departamento de Investigación, Servicio de Ginecología Clínica Diana de Especialidades, Oaxaca.

** Unidad de Investigación Pediátrica del Instituto San Rafael San Luis Potosí.

** Servicio de Hemato-Oncología. Pediatría Hospital Dr. Aurelio Valdivieso SSA, Oaxaca.

Sobreiros: Dr. Ulises Reyes Hernández, UIP Instituto San Rafael. Calle Damián Carmona, San Luis Potosí, SLP. Tel: 01 444 198 534 E. mail: reyes_gu@hotmail.com.mx

INTRODUCCIÓN

En los últimos 60 años, la prevención del cáncer cervicouterino ha dependido de un sistema complejo de prevención secundaria que utiliza la prueba de Papanicolaou. Por desgracia, debido a la sensibilidad subóptima de la prueba citológica, una deficiencia de los programas de tamizaje organizado, en particular en las naciones en desarrollo y a un mal cumplimiento por parte de las pacientes donde esté disponible una buena vigilancia, el cáncer cervical se mantiene en el primer lugar de las neoplasias femeninas en todo el mundo. El advenimiento de una vacuna profiláctica contra el papilomavirus humano (VPHs) proporciona un medio para reducir mayormente la frecuencia de este cáncer mediante una prevención primaria más eficiente.

Los VPHs tienen una doble cadena de ADN de pequeño tamaño, aproximadamente 8,000 pares de bases. Los más de cien tipos diferentes de papilomavirus identificados expresan un tropismo característico.

La expresión clínica más conocida de la infección viral la constituyen los condilomas acuminados o verrugas genitales, asociados en aproximadamente un 90% a infecciones por los VPHs 6 y 11.

Las lesiones neoplásicas cervicales, vulgares, vaginales, del pene y del ano, están asociadas a los VPHs "benignos" o de "bajo riesgo" como el VPH 6 y el VPH 11, pero mas frecuentemente a los VPHs típicamente carcinogénicos o de "alto riesgo" oncogénico como los VPHs 16, 18, 35 y 45. Más de 35 tipos de VPH se han aislado en lesiones neoplásicas del tracto anogenital.

El VPH Es una enfermedad básicamente de transmisión sexual¹, tanto el hombre como la mujer están implicados en la cadena epidemiológica de la infección pudiendo ser al mismo tiempo portadores asintomáticos, transmisores y también víctimas de la infección por el VPH² Los factores de riesgo asociados a la infección por el VPH³ más importantes son: edad precoz en el inicio de las primeras relaciones sexuales, elevado número de compañeros sexuales a lo largo de la vida y contactos sexuales con individuos de alto riesgo (en hombres contactos frecuentes con mujeres que ejercen la prostitución y en mujeres, contactos frecuentes con hombres con múltiples parejas sexuales). La circuncisión masculina y el uso estricto y sistemático del preservativo^{4,5} son factores que pueden reducir, aunque sin prevenir totalmente, el riesgo de transmisión del VPH entre parejas sexuales.

Factores adicionales establecidos de progresión son la utilización prolongada de anticonceptivos orales, alta paridad y tabaquismo^{6,7}. Factores posibles son la dieta, pobres en frutas y verduras⁸ y la coinfección por otros organismos de transmisión sexual, en particular por Chlamydia Trachomatis⁹ y por virus de herpes simple tipo 2¹⁰.

En el 2002 se publicaron los resultados del primer ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo sobre la

vacuna de VLPs de L1 del VPH 16 (Virus Like Particles-VLPs). La vacuna desarrollada por Merck Research Laboratorios, está compuesta por partículas de VLP altamente purificadas de la proteína L1 de la cápside del VPH 16. Las VLPs son aisladas con el uso de técnicas estándar para alcanzar una pureza del más del 97%.

El ensayo clínico fue diseñado para evaluar la efectividad de la vacuna en la prevención de la infección persistente por VPH 16, en mujeres sanas jóvenes de entre 16 y 23 años, que incluyeron 2.392 mujeres de las cuales excluyeron 859 por tener evidencia de infección existente antes de la última dosis de vacunación medida por anticuerpos anti VPH 16 o por detección mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) de ADN de VPH 16 en muestras cervicovaginales. La pauta de vacunación consistió en tres dosis intramusculares administradas en los meses 0, 2 y 6. La eficacia estimada fue del 100%. Estos datos aportaron evidencia sólida a favor de la hipótesis que las VLPs infieren protección específica frente a la infección por el VPH y evidencia prometedora de que la vacuna podría también prevenir el desarrollo de lesiones cervicales neoplásicas. La vacuna demostró ser altamente inmunogénica con títulos hasta 40 veces superiores a los inducidos por inmunidad natural, en general, es muy bien tolerada y clínicamente segura.

VPH Y CÁNCER CERVICOUTERINO

Los estudios epidemiológicos y clínicos que han incorporado técnicas de biología molecular de alta sensibilidad en muestras biológicas adecuadas detectan VPHs oncogénicos o de alto riesgo en prácticamente el 100% de los cánceres cervicales.

Formalmente, ha llegado a cuestionarse la existencia de cánceres cervicales no asociados al VPH. Igualmente, el ADN viral se detecta en la mayoría (70-90%) de las lesiones precursoras intraepiteliales de alto grado y en una menor proporción (20-50%), en las lesiones de bajo grado.

Las lesiones de alto grado incluyen a las llamadas neoplasias cervicales intraepiteliales o NIC II (displasia moderada) y NIC III (displasia grave y carcinoma in situ). Las lesiones de bajo grado incluyen los cambios citológicos o histológicos característicos de la infección por VPH y la NIC o displasia leve.

En las mujeres mayores de 30-35 años la detección viral se está evaluando como prueba primaria de cribado o como prueba primaria en poblaciones en las que los programas de cribado citológico son muy deficitarios.

El desarrollo de vacunas profilácticas terapéuticas o combinadas es una nueva opción para la prevención de las infecciones por VPH y quizás para el tratamiento de las infecciones establecidas. Algunos inmunomoduladores han demostrado eficacia en el tratamiento de condilomas acuminados y están en fase de desarrollo preparaciones

adaptadas para el tratamiento en superficies mucosas. Las vacunas profilácticas están en fase muy avanzada de desarrollo, habiéndose demostrado ya su seguridad, inmunogenicidad y eficiencia para infecciones persistentes.

La adolescente con inmunosupresión corre el riesgo de contraer el virus del papiloma humano, cuyos efectos sobre el sistema inmunológico muchas veces aceleran la infección en el huésped.

VACUNAS PROFILÁCTICAS CONTRA LA INFECCIÓN POR VPH

La mayoría de vacunas antivirales se basan en el uso de viriones para inducir anticuerpos-antiviriones, es difícil producir cantidades suficientes de viriones VPH en cultivos celulares para inducir una respuesta adecuada en el huésped, además como los viriones VPH contienen ADN oncogénico, el uso de viriones VPH atenuados ha sido concebido como una estrategia de demasiado riesgo para el desarrollo de una vacuna VPH.

La eficacia de la vacuna en las mujeres que siguieron estrictamente el protocolo del ensayo fue del 92% para infección incidente transitoria y del 100% para infección persistente por VPH 16/18. La eficacia estimada incluyendo a todas las mujeres aleatorizadas fue del 95% para infección cervical persistente por VPH 16/18 y 93% para las lesiones citológicas asociadas a la infección por los tipos vacunales. La vacuna fue en general segura, bien tolerada y altamente inmunogénica.

El primer prototipo de vacuna tetravalente, desarrollada tiene el potencial de prevenir el 90% de las verrugas genitales causadas por los VPHs 6 y 11 y aproximadamente el 70% de los cánceres de cuello uterino causados por los VPHs 16 y 18. La pauta de administración fue de tres dosis por vía intramuscular en el deltoides en el día 1 y meses 2 y 6. Tanto la vacuna bivalente como la tetravalente resultaron ser en general muy bien toleradas.

VACUNA RECOMBINANTE TETRAVALENTE CONTRA EL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO

En las mujeres de todo el mundo, el cáncer cervical es el segundo tipo más frecuente de cáncer después del cáncer mamario.

Se calcula que el riesgo de por vida de que una mujer sexualmente activa se infecte con el VPH es hasta de 70%. Un análisis farmacoeconómico hecho en EUA, basado en un modelo de Harkov, ha señalado que la adición de una vacuna contra el VPH (dirigido contra 70% de los tipos oncogénicos del VPH) al programa de detección de cáncer cervical, proporcionaría una opción costo-efectiva para reducir aún más la carga del padecimiento.

La vacuna recombinante tetravalente contra el virus de papiloma humano se administra por vía intramuscular en un

esquema de tres dosis, con una inyección inicial seguida de otras dos dosis a los 2 y 6 meses. Esta indicada para la prevención del cáncer cervical, para el precáncer y el cáncer vulvar y vaginal, sesiones precancerosas y verrugas genitales producidas por los tipos 6, 11 14 y 18 del VPH en adolescentes y mujeres jóvenes. La vacuna tetravalente ha demostrado buena inmunogenicidad en mujeres jóvenes (16 a 26 años) y en adolescentes masculinos y femeninos (9 a 15 años), al inducir títulos elevados y persistentes de anticuerpos contra el VPH. En estudios con distribución al azar doble ciego, controlados con placebo en 20 000 mujeres demostró ser muy efectiva para prevenir la displasia cervical de cualquier grado y las lesiones genitales externas; a estas mujeres se les dio un seguimiento hasta por 2 años en promedio. La vacuna fue bien tolerada, siendo los eventos adversos más comunes las reacciones en el sitio de la inyección y la fiebre.

Aunque no se dispone de información sobre el efecto de la vacuna tetravalente para el VPH sobre la inmunidad celular, se investigó la memoria inmunológica en una fase de extensión. Los títulos de los anticuerpos contra el VPH persistieron durante los 5 años siguientes a la vacunación. Las respuestas de los anticuerpos contra el VPH a la vacuna fueron completas y sustancialmente mayores que las vistas luego de la infección natural. Los títulos de los anticuerpos contra el VPH persistieron durante los 5 años siguientes a la vacunación y las mujeres vacunadas mostraron una memoria inmunológica.

Al revisarse la eficacia de la vacuna tetravalente contra el VPH en la profilaxis del cáncer cervical y verrugas genitales en un estudio fase II y en dos estudios multicéntricos, con distribución al azar, doble ciego. Más de 22,000 sujetos participaron en los estudios clínicos de la vacuna contra el VPH en seguimiento por un promedio de dos años en los estudios de fase III y hasta por 5 años en los estudios de fase II. En general, la vacuna fue bien tolerada en las mujeres jóvenes y adolescentes. Los eventos adversos relacionados con esta en el sitio de aplicación fue: dolor 84%, edema 25%, eritema 25%, prurito 3%.

SU APLICACIÓN EN NIÑOS Y ADOLESCENTES^{11,12}

En vista de que la infección por VPH es un prerequisite necesario para una neoplasia de las vías genitales, en el futuro, la administración de la vacuna tiene como objetivo blanco, en forma inicial: niños pequeños que idealmente no han aún iniciado vida sexual. Adolescentes y mujeres jóvenes también se beneficiarán de ella.

La población diana ideal de los programas de vacunación contra las VPH deberán ser las niñas y quizás niños antes del inicio de sus primeras relaciones sexuales (a partir de los 10 años) Lo cual sería la mejor estrategia a futuro. Se han comunicado los resultados de la eficacia de la vacuna tetravalente después de tres años de seguimiento postvacunal, en reporte preliminares, la vacuna tetravalente reduce

drásticamente el riesgo de desarrollar CIN 2/3 y adenocarcinoma in situ cervical después de una media de 24 meses de seguimiento post- vacuna.

El 7 de junio de 2006, la Food and Drug Administratios (FDA) anunció la aprobación de la vacuna Gardasil para administrarse a mujeres de 9 a 26 años, siendo los costos del inmunogeno una de las barreras más difíciles para su aplicación en forma masiva.

CONCLUSIÓN

1. La infección por el VPH es una patología de transmisión sexual muy común en la población sexualmente activa. La infección persistente para ciertos genotipos del VPH está asociada con el desarrollo del cáncer del cuello uterino y de una fracción de otros cánceres anogenitales.
2. De los más de 30 genotipos del VPH que infectan la mucosa anogenital. los VPH 16 y 18 son responsables a nivel mundial de aproximadamente el 70% de los cánceres de cuello uterino y

los VPHs 6 y 11 del 90% de las verrugas anogenitales.

3. Si se introdujera un programa de vacunación con una cobertura aceptable, es posible disminuir las tasas de citologías anormales y de lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSILs). Consecuentemente, tanto el número de colposcopías y biopsias como frecuencia de los controles citológicos podrían probablemente reducirse.

4. Se pronostica que en los próximos 25-30 años veremos una reducción de las tasas de cáncer de cuello uterino en las poblaciones vacunadas en los países en vías de desarrollo, donde el impacto del cáncer de cuello uterino es un problema grave de salud en la mujer, dado que un 80% de las 250.000 muertes por cáncer de cuello uterino que se producen anualmente en el mundo ocurre en países como el nuestro.

5. Aun cuando la cartilla de vacunación de nuestro país es una de las mas completas, se requerirá incluir en ella esta vacuna, inicialmente para preadolescentes (9- 10 años) y adolescentes femeninas (11-12 años en adelante) en 3 dosis, esto con un gran impacto a mediano plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer C, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J. Clin Pathol.* 2002; 55 (4): 244-65.
- 2.- Castellsague X Bosh FX, Muñoz N. The male role in cervical cancer. *Salud Pública Mex* 2003;suppl 3: s345-s353.
- 3.- Castellsague X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, de Sanjosé S et al. male circumcision penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med.* 2002; 346(15): 1105-12.
- 4.- Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, Van den Brule AJ, Snijders PJ, Starink TM et al. condom use promotes regression of human papillomavirus- associates penile lesions in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia, *Int J Cancer.* 2003; 107 (5): 804-10.
- 5.- Hogewoning CJ, Bleeker MC. Vanden Brule AJ, Voorhorst FJA, Snijders PJ, Berkhof J et al. condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer* 2003, 107(5): 811-6.
- 6.- Castellsague X Muñoz N. chapter 3: cofactors in human papillomavirus carcinogenesis – role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003 ; (31): 20-8.
- 7.- Castellsague X, Bosch FX, Muñoz N. environmental co- factors in hpv carcinogenesis. *Virus Res.*2002; 89(2): 191-9.
- 8.- Garcia CR, Castellague X, Bosch X, González CA. the role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence. *Int J Cancer* 2005; 117 (4): 629-37.
- 9.- Smith JS, Bosetti AC, Muñoz N, Herrero R, Bosch FX, Eluf Neto J et al Chlamidia trachomatis and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the iarc multicentric case- control study. *Int J Cancer.* 2004; 111(3): 431-9.
- 10.- Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Muñoz N. Bosch FX, Eluf-Neto J et al. herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *National Cancer Instit.*2002; 94 (21): 1604-13.
- 11.- Adis Drug Profile. Vacuna Recombinante Tetravalente (tipos 6, 11, 16,18) Contra el Virus del Papiloma Humano (gardasil). *Drugs* 2006; 66(9): 1263-71.
- 12.- Sam SS, Gayón VE. Guía práctica para el abordaje y manejo de lesiones anogenitales por virus de papiloma humano en adolescentes *Acta Ped. Mex* 2006; 27(3): 151-6.