

Prevención primaria del cáncer cervicouterino

Victor Manuel Vargas-Hernández,* Gustavo Acosta-Altamirano*

Resumen

El cáncer cervicouterino es un problema de salud pública mundial, relacionado con la infección del VPH. En los países con programas organizados para detección y tratamiento de lesiones precancerosas y cáncer cervicouterino la prevención alcanza 80%; sin embargo, la prevención basada en informes de citología, colposcopia y tratamiento de lesiones es eficaz, pero costosa, invasora e inespecífica, principalmente en países en vías de desarrollo.

La prevención primaria, mediante inmunización para el virus del papiloma humano, con vacuna tetravalente contra genotipos 6, 11, 16 y 18 y bivalente contra genotipos 16 y 18 es eficaz en pacientes sin exposición previa a los genotipos virales contenidos en las vacunas, principalmente cuando no han iniciado la vida sexual activa, por eso se recomienda aplicarla a mujeres de entre 9 y 13 años de edad. La información debe proporcionarse en: la escuela, centros de salud o centros comunitarios. Deben promoverse campañas de información y difusión dirigidas a padres y personas que la soliciten. Se concluye que los programas de detección de cáncer cervicouterino son limitados y sólo la inmunización contra virus oncogénicos reducirá su frecuencia y salvará la vida de cientos de mujeres en el mundo.

Palabras clave: vacuna tetravalente y bivalente, virus del papiloma humano (VPH), cáncer cervicouterino, neoplasia intraepitelial cervical

Abstract

Cervical cancer is a global public health problem related to infection by human papilloma virus. Countries with organized programs for detection and treatment of precancerous lesions and cervical cancer prevent 80% of cases; however, prevention-based cytology, colposcopy and treatment of injuries is effective but still expensive, invasive and nonspecific, especially in developing countries.

The goal of primary prevention through immunization against human papillomavirus is with the use of quadrivalent vaccine genotypes 6, 11, 16 and 18 and bivalent genotypes 16 and 18, which are produced using recombinant technology. These are effective in patients without prior exposure to viral genotypes, mainly when they have not initiated sexual activity. Recommended ages are 9 to 13 years and vaccine is administered through school health centers or community centers who promote informational campaigns and dissemination aimed at parents who request this. Screening programs for cervical cancer are limited and only oncogenic virus immunization will reduce their frequency, saving the lives of hundreds of women worldwide.

Key words: Quadrivalent and bivalent vaccines, Human papillomavirus, Cervical cancer, Cervical intraepithelial neoplasia

Introducción

El cáncer cervicouterino es un problema mundial de salud pública y una enfermedad de transmisión sexual relacionada con la infección por virus del papiloma humano, que se ge-

notifica en virus de bajo y alto riesgo u oncogénicos. Los genotipos del cáncer cervicouterino más frecuentes en el mundo son los VPH-16 y 18. El 95% de ellos se origina por infección persistente del VPH y más de 95% de los casos se asocia con infección por virus del papiloma humano (VHP)¹ de alto riesgo u oncogénicos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59 y 68. En la mayoría de las mujeres, la infección por VPH es transitoria y sólo persiste en quienes tienen genotipos de VPH oncogénicos, que son los de mayor riesgo de lesiones escamosas intraepiteliales cervicales y cáncer cervicouterino.¹⁻³ El VPH-16 es causa de 65% de los casos de cáncer cervicouterino escamoso o epidermoide y 84% de los adenocarcinomas cervicales son causados por VPH-18.

Otros cánceres relacionados con la infección por VPH son los de: vagina, vulva, pene, ano y un subgrupo de cánceres de cabeza y cuello, además de otras enfermedades

* Dirección de Investigación y Enseñanza, Hospital Juárez de México.

Correspondencia:

Dr. Víctor Manuel Vargas Hernández
Av. Insurgentes Sur 605-1403, colonia Nápoles, México 03810, D.F.
Tel.: 55746647
Correo electrónico: vvargashernandez@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 12-05-2011

Aceptado para publicación: 24-08-2011

infecciosas, como verrugas genitales y papilomatosis laríngea recurrente. En el año 2005 se registraron alrededor de 500,000 nuevos casos de cáncer cervicouterino que originaron la muerte de 260,000 mujeres. La tasa de incidencia del cáncer cervicouterino varía entre 1 y 50 por cada 100,000 mujeres; las tasas más altas se registran en América Latina, el Caribe, África, Melanesia y Asia. La mayoría de los casos de cáncer cervicouterino se diagnostican en mujeres mayores de 40 años de edad.^{1,4}

En los países con programas bien organizados para detectar y tratar lesiones escamosas intraepiteliales y cáncer cervicouterino en etapas clínicas tempranas, es posible prevenir 80% de estos cánceres; sin embargo, en los países en vías de desarrollo ha sido difícil aplicar programas seguros de detección oportuna del cáncer, con seguimiento de las mujeres con reportes anormales en la citología. En consecuencia, la tasa de mortalidad por cáncer cervicouterino es mayor que en los países desarrollados.

Los factores de riesgo para cáncer cervicouterino son los 15 tipos de VPH de alto riesgo u oncogénico. Los estudios de biología molecular demuestran que la infección por virus del papiloma humano persistente es causa necesaria, pero no suficiente, para que éste aparezca.

Virus del papiloma humano

Los virus del papiloma humano carecen de envoltura, su ADN es de doble cadena y pertenecen a la familia *Papovaviridae*. El genoma del virus del papiloma humano está dentro de una cápside que contiene las proteínas tardías estructurales mayor (L1) y menor (L2). Se conocen más de 200 genotipos de VPH, algunos asociados con los fenómenos de inmortalización y transformación celular relacionados con la carcinogénesis. Un tipo se diferencia de otro en que los aminoácidos estructurales de la proteína mayor L1 de su cápside tienen una diferencia secuencial superior a 10%.⁵ La distribución de los genotipos de VPH varía de un país a otro, pero el genotipo oncogénico dominante en todas las regiones es el VPH-16. (Cuadro I)^{1,5-7}

En la neoplasia intraepitelial cervical NIC-2 la distribución para los cinco tipos más frecuentes de VPH se describe en el Cuadro II.

Hay genotipos que rara vez originan cáncer, pero sí cambios celulares benignos o de bajo grado en las células del cuello uterino; en la citología o estudio histopatológico pueden llegar a ser indistinguibles de los causados por los genotipos de VPH oncogénicos. Los genotipos de bajo riesgo VPH- 6-11 son causa de 90% de VG y de la mayoría de los casos de papilomatosis laríngea recurrente.⁸⁻¹⁰

La infección natural por virus del papiloma humano se circunscribe a la capa intraepitelial de la mucosa y no

Cuadro I. Distribución mundial de los genotipos de virus del papiloma humano⁸⁻¹⁰

VPH 16	55.2%
VPH 18	12.8%
VPH 45	4.6%
VPH 31	3.8%
VPH 33	3.7%

Cuadro II. Distribución mundial de los genotipos de virus del papiloma humano

VPH 6	45.3%
VPH 31	8.6%
VPH 33	7.3%
VPH 18	6.9%
VPH 45	2.3%

desencadena una respuesta inmunitaria adecuada. La mitad de las mujeres desarrollan anticuerpos séricos detectables que no las protegen contra infecciones futuras por el mismo genotipo de VPH. Los anticuerpos anti-VPH mejor caracterizados y más específicos para un genotipo, son los que se dirigen contra la proteína L1 del virus del papiloma humano. Los virus del papiloma humano infectan las capas basales del epitelio y penetran mediante microtraumatismos que suelen producirse durante las relaciones sexuales, no necesariamente a través de la penetración o coito; sin embargo, algunas variantes de la sexualidad potencialmente traumáticas, como el coito anal, son de mayor riesgo para el contagio del VPH.^{1,4} Cuatro de cada diez mujeres son positivas al VPH al inicio de la vida sexual activa y seis de cada diez a los dos años; además, 80% de la población mundial sufrirá una infección por virus del papiloma humano a lo largo de su vida.^{1,4}

En los hombres, los escasos datos de frecuencia e historia natural del VPH indican que la incidencia media acumulada a lo largo de la vida en heterosexuales entre 18 y 44 años de edad varía entre 56 y 65%, con 26 a 50% para VPH oncogénicos y en homosexuales o bisexuales la frecuencia es mayor. Los genotipos más frecuentes son VPH-16-31-51-84. La duración media de la infección es de cuatro a cinco meses, igual para los VPH de alto o bajo riesgo. El epitelio del pene es diferente al del cuello del útero y es menos receptivo a la infección por virus del papiloma humano. La infección múltiple y la localización en el surco balano-prepucial son variables ligadas positivamente con la persistencia con la que los hombres circuncidados tienen menor

riesgo de infección por virus del papiloma humano. El uso de condón durante las relaciones sexuales disminuye el riesgo de adquirir la infección por virus del papiloma humano y enfermedades relacionadas con éste y otras infecciones de transmisión sexual;¹ sin embargo, el VPH afecta áreas no cubiertas por el condón y no proporciona una protección completa. En las relaciones mutuamente monógamas o con mujeres con abstinencia sexual o con sólo 2 a 3 parejas sexuales, el riesgo de infección por VPH es menor, aunque las personas que sólo han tenido una pareja sexual en toda su vida también pueden contraer la infección por virus del papiloma humano, si su pareja actual tuvo otras parejas. La media de tiempo desde la infección por VPH hasta la seroconversión es de 8-12 meses, aunque la respuesta inmunitaria varía de un individuo a otro y según el genotipo de VPH.

Infección persistente

La infección por VPH persistente puede generar NIC 2-3, o adenocarcinoma *in situ*, una lesión precursora del adenocarcinoma cervical. Sin tratamiento, la probabilidad de que NIC-2-3 evolucione a cáncer cervicouterino escamoso o epidermoide y que el adenocarcinoma *in situ* progrese a adenocarcinoma, es alta. El tiempo transcurrido entre la infección por VPH inicial y la aparición de cáncer cervicouterino es de 20 años, en promedio.^{7,11}

Los cambios que produce la infección por VPH en el epitelio del cuello uterino se detectan mediante citología; la infección por virus del papiloma humano persistente se diagnostica con pruebas de VPH. En muchos países la citología o pruebas de VPH, o ambas, se usan en programas de escrutinio y seguimiento para cáncer cervicouterino. En países en vías de desarrollo sin una buena infraestructura sanitaria, la inspección visual del cuello uterino con ácido acético o solución yodada de lugol permite detectar posibles lesiones, que se tratan con criocirugía.^{1,3} Se estima que 291 millones de mujeres en el mundo son portadoras de VPH, en quienes el VPH-16-18 representa 32%. La frecuencia mundial del VPH en mujeres con citología negativa tiene una fuerte variabilidad geográfica. La infección por VPH sin condiciones de inmunosupresión desaparece espontáneamente durante el primer o segundo año.^{1,3}

Vacunas contra el virus del papiloma humano

En la actualidad, en el mundo sólo existen dos vacunas contra el VPH que se fabrican con tecnología recombinante: Gardasil,[®] desarrollada por Merck Sharp and Dohme, y Cervarix,[®] desarrollada por Glaxo Smith Kline. Ambas están elaboradas con virus-like particles (VLP) o partículas similares a virus, del fragmento L1 de la cápside del VPH.

Estas VLPs son inmunógenas, carecen de ADN viral y no son infecciosas, no se replican ni tienen potencial oncogénico, son purificadas y se unen entre sí para formar cubiertas vacías de un genotipo específico de VPH. Las vacunas tienen como objetivo principal, a largo plazo, prevenir el cáncer cervicouterino y potencialmente otros cánceres relacionados con la infección por VPH: vulva, vagina, ano, pene y orofaringe. A mediano plazo prevenir lesiones escamosas intraepiteliales, particularmente NIC-3, y a largo plazo células escamosas atípicas de significado desconocido (ASC-US), células escamosas atípicas que no descartan lesión de alto grado (ASC-H), células glandulares atípicas (AGC), lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG), que no representan más que cambios morfológicos a la respuesta de la infección por VPH aguda.¹⁻³ No se ha comprobado que alguna de estas dos vacunas contra VPH proporcione protección completa contra la infección persistente de otros tipos de VPH, como los que causan cáncer cervical. Por lo tanto, alrededor de 30% de los casos de cáncer cervicouterino y 10% de los casos de VG no se evitarán con estas vacunas. Además, las vacunas no evitan otras infecciones de transmisión sexual ni tratan la infección por VPH o cáncer cervicouterino. Las vacunas contra el VPH se indican sólo para uso profiláctico; no son terapéuticas si existe infección por VPH; tampoco tratan las enfermedades causadas por el virus. Los mecanismos de protección de estas vacunas no se han caracterizado por completo, pero intervienen en la inmunidad celular y en los anticuerpos IgG neutralizantes.¹²⁻¹⁴

La vacuna tetravalente, autorizada en 2006, contiene partículas similares a virus de los genotipos de VPH -6, 11, 16 y 18. La vacuna contiene levadura como sustrato y como coadyuvante sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo. Cada dosis de 0.5 mL de esta vacuna contiene 20 µg de proteína L1 de VPH-6, 40 µg de proteína L1 de VPH-11, 40 µg de proteína L1 de virus del VPH-16 y 20 µg de proteína L1 de VPH -18, adsorbida en 225 µg de adyuvante. La formulación no contiene antibióticos, tiomersal ni otros conservadores. Esta vacuna se aprobó para aplicarla a niñas preadolescentes (en algunos países a niñas de sólo nueve años), para prevenir lesiones escamosas intraepiteliales y cáncer cervicouterino y verrugas anogenitales en las mujeres. Además, la vacuna tetravalente se aprobó para prevenir lesiones escamosas intraepiteliales y cáncer de vulva y vagina, así como VG. En algunos países también se ha autorizado la vacuna para prevenir verrugas anogenitales en hombres.¹²⁻¹⁵

La vacuna bivalente, autorizada en 2007, contiene partículas similares a virus de los genotipos VPH-16 y 18. Se elabora con un novedoso sistema de expresión de baculovirus en células de *Trichoplusia ni*. Cada dosis de 0.5 mL de vacuna bivalente contiene 20 µg de proteína L1 de VPH-16

y 20 µg de proteína L1 de VPH-18 absorbidos en un sistema coadyuvante patentado, ASO4, que contiene 500 µg de hidróxido de aluminio y 50 µg de 3-O-desacil-4' monofosforil lípido A. La vacuna no contiene tiomersal, antibióticos ni otros conservadores. Se aprobó para administrarse a niñas a partir de los 10 años de edad para prevenir lesiones escamosas intraepiteliales y cáncer cervicouterino. No se ha solicitado su autorización para administrarla a varones.¹⁶ La eficacia a largo plazo por arriba de 6.4 con adyuvante ASO4 señala alta inmunogenicidad y seguridad.¹⁷ El sistema adyuvante ASO4 induce de forma significativa títulos más altos de anticuerpos frente a VPH-16-18 comparado con los mismos antígenos coadyuvantes con hidróxido de aluminio aislado, así como una mayor frecuencia de linfocitos B de memoria específicos. La vacuna VPH-16-18 ASO4 adyuvante tiene alta protección contra la infección por VPH 16 y 18 y alteraciones citohistológicas por arriba de 6.4 años, además de protección contra infección por VPH 31 y 45. La eficacia es alta con elevadas concentraciones de sustancias neutralizadoras de anticuerpos contra VPH 16 y 18 y puede esperarse una protección por más años. Además, no existe asociación entre el adyuvante ASO4 y las enfermedades autoinmunitarias; sin embargo, es necesario el control clínico de alguna enfermedad autoinmunitaria cuando se introduce una nueva vacuna.¹⁸⁻²³

Después de varias décadas de administrar la vacuna se demostrará su eficacia. Cuando la vacuna cubra la gama completa de VPH de alto riesgo, se considerará como una medida de prevención eficaz del cáncer cervicouterino. Las diferencias entre ambas vacunas se señalan en el Cuadro III.

Inmunogenicidad de las vacunas

Puesto que se desconocen los mecanismos inmunológicos de protección de la vacuna contra el cáncer cervicouterino, que aparece décadas después de la infección por VPH, se acepta a la NIC 2 y 3 y al adenocarcinoma *in situ* como variables de valoración clínica en estudios de eficacia de la vacuna, en lugar del cáncer cervicouterino.²⁴ Con la administración de tres dosis de cualquiera de las dos vacunas, prácticamente todas las adolescentes y mujeres jóvenes vacunadas y sin infección previa con algunos de los genotipos VPH que contiene la vacuna, generan anticuerpos contra esos antígenos.³ Los datos disponibles a 6.4 años de la vacunación demuestran que los títulos de anticuerpos alcanzan concentraciones máximas después de la tercera dosis, disminuyen gradualmente y luego se estabilizan alrededor de 24 meses después de la primera dosis. Las medias geométricas de títulos de anticuerpos séricos en niñas de 10-15 años son superiores a las observadas en el suero de mujeres de mayor edad (16-23 años en el caso de la vacuna tetravalente

y 15-25 años en el caso de la vacuna bivalente).³ Los anticuerpos contra VPH se identifican en el trasudado de los epitelios genitales inferiores. Con la vacuna bivalente existe correlación entre las concentraciones de anticuerpos en suero y las encontradas en la mucosa cervical, que permanecen, al menos, diez veces más elevadas en relación con las inducidas tras una infección natural durante 5.5 años y permanecen altas en mujeres hasta los 55 años de edad.³

Población blanco para la vacunación

La eficacia de las vacunas se incrementa cuando se administran a mujeres sin contacto previo con los genotipos que contienen. La población blanco más recomendable es la de 9 a 13 años de edad, que es la que tiene menor probabilidad de haber estado en contacto con el VPH. En México, 16.7% de hombres y 15.6% de mujeres adolescentes entre 12 y 19 años de edad han iniciado su vida sexual activa y 1.1% entre los 12 a 14 años de edad. Sólo 37% utiliza algún método anticonceptivo.²⁵

Cuando la vacuna se aplica a niñas de entre 10 y 13 años de edad^{2,3} se reduce considerablemente la incidencia de cáncer cervicouterino asociado con los genotipos del VPH, en particular cuando la cobertura es mayor de 70% entre la población femenina de 10 años y más. Además de disminuir otros cánceres menos comunes (vagina, vulva, ano y orofaríngeos) asociados con los genotipos VPH-16 y 18, en quienes se reduce el riesgo de cáncer cervicouterino a lo largo de la vida de 35 a 80%. La reducción en la incidencia y tasa de mortalidad es mayor en países en desarrollo, donde los programas de detección oportuna del cáncer²⁶ son eficientes. La mayor parte de los modelos de predicción indica que la administración de cualquier vacuna contra VPH a hombres tendrá una repercusión limitada en la incidencia de cáncer cervicouterino.²⁷⁻²⁹ (Cuadro IV)

Está demostrado que un tipo viral no interfiere ni modifica la protección generada frente a las lesiones provocadas por otros tipos virales. La vacunación ha sido 100% efectiva (95% IC: 79 - 100) en prevenir NIC 2-3 o adenocarcinoma *in situ* incidentes causados por el genotipo o genotipos de VPH a los que la mujer era negativa al entrar en el estudio. La eficacia para prevenir lesiones vulvares y vaginales ha sido de 94% (IC95%: 81-99). Tiene efecto protector contra la enfermedad asociada con el VPH en mujeres hasta 45 años y eficacia contra la infección por VPH en población por protocolo de 91% para los cuatro genotipos de la vacuna; de 83% para lesiones asociadas con VPH-16 y 100% para las vinculadas con VPH-18.^{3,30-32}

En mujeres VPH positivas no se incrementa la depuración del virus y no está indicada para tratar la infección por VPH previa.^{3,33} La vacuna bivalente tiene una eficacia de

Cuadro III. Diferencias en vacunas contra virus del papiloma humano

	Vacuna	
	Tetravalente	Bivalente
Seguimiento	> 4 Años	> 4 Años
Eficacia preventiva 96.1%		
16/18 NIC-2/3 (CI)	98% (94-100) 100%	93% (79.9-98.3) 98% (88.4-100)
VPV-16/18 adenocarcinoma in situ	100% (31-100)	No reportado
VPH-16/18		
VIN-3/VaIN-3	100% (83-100)	No reportado
VPH-6/11/18		
VIN-I/VaIN I	100% (86-100)	No reportado
VG	99% (97-100)	No reportado
Protección cruzada	Demostrada	Demostrada
Tolerabilidad	Bien tolerada	Bien tolerada
Eficacia terapéutica	Ninguna	Ninguna

VPH (Virus del papiloma humano)
 NIC (Neoplasia intraepitelial cervical)
 VIN (Neoplasia intraepitelial vulvar)
 VaIN (Neoplasia intraepitelial vaginal)
 AIS (Adenocarcinoma *in situ*)
 VG (Verrugas genitales)

97.9% frente a la infección por VPH persistente por genotipos VPH-16 y 18. (Cuadro V)

Seguridad de las vacunas

El perfil de seguridad de ambas vacunas es muy alto para los límites de edad evaluados (15-26 años) y el tiempo de seguimiento. Este perfil de seguridad se ratifica con el seguimiento de millones de mujeres vacunadas en todo el mundo.

En los estudios clínicos efectuados antes de la aprobación de la vacuna para aplicación en humanos se reportó la seguridad de la inmunización contra la infección por VPH en 21,000 mujeres de entre 9 y 26 años de edad. Se vigiló la seguridad, efectos colaterales o secundarios raros que no se identificaron durante los estudios iniciales y en Estados Unidos desde el 31 de agosto de 2008 se han reportado 10,326 acontecimientos adversos postinmunización con vacuna tetravalente; 94% de ellos sin importancia clínica y sólo 6% de importancia clínica. Aunque la vacuna tetravalente es segura y eficaz para prevenir la infección por los

Cuadro IV. Eficacia de las vacunas

La vacuna tetravalente tiene una eficacia de 95% contra la NIC-1/2/3, AIS, VIN, VaIN y VG:

		IC
NIC 1	95,5%	89-98
NIC 2	100%	86-100
NIC 3	98%	79-100
NIC-2/3 o AIS	99%	89-100
VPH 16	97%	84-100
VPH 18	100%	61-100
VIN 2/3	100%	42-100
VaIN 2/3	100%	31-100
VG	99%	95-100

VPH (Virus del papiloma humano)
 NIC (Neoplasia intraepitelial cervical)
 VIN (Neoplasia intraepitelial vulvar)
 VaIN (Neoplasia intraepitelial vaginal)
 AIS (Adenocarcinoma *in situ*)
 VG (Verrugas genitales)
 IC (Intervalo de confianza)

cuatro genotipos de VPH-6-11-16-18 debe reportarse cualquier efecto colateral importante para que los fabricantes los conozcan y puedan, en el futuro, disminuir o eliminar cualquier adversidad. Un efecto colateral o secundario de importancia clínica es el que requiere la hospitalización del paciente, origina morbilidad e incapacidad permanente o riesgo para la vida.

Los efectos colaterales, sin importancia clínica, derivados de la aplicación de la vacuna tetravalente son: desmayo, dolor e inflamación en el sitio de inyección, cefalea, náusea y fiebre. El desmayo es común después de inyecciones y vacunaciones, particularmente en adolescentes; la caída originada por éste puede causar heridas serias que se evitan manteniendo a la paciente vacunada, sentada durante 15 minutos después de la vacunación. Las complicaciones relacionadas con la aplicación de la vacuna tetravalente informadas hasta el 2008 fueron:^{3,34}

Síndrome de Guillain-Barré. Es una alteración que causa debilidad muscular y la padecen 1-2 de cada 100,000 adolescentes. Sin embargo, como varias infecciones pueden causar este síndrome, la aplicación de la vacuna tetravalente es una asociación sin ser la causa porque el incremento en

la frecuencia de este síndrome no es mayor en la población adolescente a la esperada en la población en general.

Coagulopatías. En las pacientes inmunizadas se han reportado alteraciones de la coagulación cardiopulmonar y en miembros inferiores; el riesgo se incrementa en quienes reciben anticoncepción hormonal.

Mortalidad. Hasta el año 2008 no se había registrado una sola muerte relacionada con alguna reacción adversa de la vacuna.

En nuestro medio aún no existen reportes de efectos clínicos adversos; sin embargo, es necesario que el personal de salud informe cualquier anomalía derivada de la aplicación de la vacuna contra el VPH para que realmente se conozcan sus efectos. La inmunización a hombres tiene ventajas directas para ellos e indirectas para las mujeres, pero no existen datos de eficacia que respalden la conveniencia de la aplicación.³⁴

La incidencia de efectos adversos serios no es significativa, se limitan a: broncoespasmo y dos casos de asma entre los más reportados: cefalea (0.03% Gardasil vs 0.02% placebo), gastroenteritis (0.03% Gardasil vs 0.02% placebo), apendicitis (0.02% Gardasil vs 0.02% placebo) y en-

Cuadro V . Eficacia de las vacunas en mujeres

Vacuna/indicador valorable/ tipo VPH	Vacuna		Control		Eficacia de la vacuna	
	n	Casos	n	Casos	%	(CI)
Bivalente						(96.1% CI)
NIC-2/3 o AIS						
VPH-16 y/o 18	7,344	4	7,312	56	92.9	(79.9–98.3)
VPH-16	6,303	2	6,165	46	95.7	(82.9–99.6)
VPH-18	6,794	2	6,746	15	86.7	(39.7–98.7)
Tetravalente						(95% CI)
NIC-2/3 o AIS						
VPH- 6, 11, 16, y / o 18	7,864	2	7,865	110	98.2	(93.3–99.8)
VPH-16	6,647	2	6,455	81	97.6	(91.1–99.7)
VPH-18	7,382	0	7,316	29	100.0	(86.6–100.0)
VIN-2/3 o VaIN2/3						
VPH- 6, 11, 16, y/o 18	7,900	0	7,902	23	100.0	(82.6–100.0)
VPV-16	6,654	0	6,467	17	100.0	(76.5–100.0)
VPV-18	7,414	0	7,343	2	100.0	(<0–100.0)
VG						
VPH- 6 y/o 11	6,932	2	6,856	189	99.0	(96.2–99.9)

CI (Intervalo de confianza)

VPH (Virus del papiloma humano)

NIC (Neoplasia intraepitelial cervical)

VIN (Neoplasia intraepitelial vulvar)

VG (Verrugas genitales)

fermedad pélvica inflamatoria (0.02% Gardasil vs 0.01% placebo).

No hubo aumento significativo de aborto espontáneo en las mujeres asignadas al brazo de vacuna contra el VPH, a pesar de que hubo un pequeño aumento en el riesgo de aborto espontáneo (13.7 vs 9.1%, $p = 0.033$) en el subgrupo de embarazos concebidos en los tres meses postvacunación. Este hallazgo se relaciona, al azar, y no puede excluirse la posibilidad de incremento de riesgo en los embarazos concebidos en el plazo de tres meses postvacunación.^{34,35} Cuadro VI

Indicaciones para la administración de vacunas

Las indicaciones de Gardasil® incluyen: prevención de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (LIEAG) (NIC-2-3), cáncer cervicouterino, NIC-2-3 y VG³ relacionadas causalmente con genotipos VPH-6, 11, 16 y 18. También tiene protección cruzada contra LIEAG (NIC-2-3) y adenocarcinoma *in situ* causados por otros genotipos de VPH oncogénicos no contenidos en la vacuna, con eficacia de IC95%.

VPH -31/45	61.6%	0.7-85.3
VPH -31/33/45/52/58	43.3%	7.3-66.0
VPH -31/33/35/39/45/51/ 52/56/58/59	38.8%	6.1-59.9

Las indicaciones de Cervarix® incluyen: prevención de la LIEAG (NIC-2-3) y cáncer cervicouterino relacionados con genotipos VPH-16-18. La protección cruzada contra infección por VPH persistente por genotipos VPH oncogénicos no contenidos en la vacuna³ tiene una eficacia de IC95%.

VPH-45	59.9%	2.6 - 85.2
VPH-31	36.1%	0.5 - 59.5
VPH-52	31.6%	3.5 - 51.9
VPH-31/33/45/52/58	27.1 %	0.5 - 46.8

Vacuna contra VPH para hombres

La inmunogenicidad en adolescentes es satisfactoria con la administración de la vacuna tetravalente. Aún no existen datos de la modificación de la transmisibilidad ni de la protección frente a lesiones o cánceres. Ambas vacunas continúan con ensayos en varones homo y heterosexuales. Este último es un subgrupo poblacional de máximo interés preventivo, por la alta incidencia de cáncer anal VPH dependiente en esta población, especialmente si es VIH positivo.³ En el contexto de la salud pública está aceptado que la vacunación a niños sea sólo eficiente cuando la cobertura es baja en niñas, especialmente en países con recursos limitados.³⁶

Vacunas en situaciones de inmunosupresión

La eficacia de ambas vacunas administradas a pacientes con respuesta inmunitaria alterada por tratamiento inmunosupresor, genético, VIH u otras causas es limitada.³⁷

Análisis de la administración de la vacuna

La comercialización de las dos vacunas contra VPH y la elección de una u otra dependerá de diversos factores, entre ellos: magnitud del problema predominante relacionado con la infección por VPH y la seguridad de la vacuna en determinadas subpoblaciones que serán tomadas por los servicios de salud de cada país. Las instancias responsables consideraran las características específicas del producto: precio, cobertura y almacenamiento necesario. No se dispone de datos de seguridad, inmunogenicidad y eficacia de las dos vacunas comercializadas cuando se usan indistintamente. Las vacunas tienen características, componentes e indicaciones diferentes, y si se han comercializado ambas se debe hacer todo lo posible para administrar tres dosis de la misma vacuna. No obstante, si no se sabe o no se puede verificar de qué vacuna fue la dosis anterior, se puede administrar cualquiera de las dos vacunas contra VPH para completar el esquema de vacunación.^{3,16,38}

La información relacionada con la administración de vacunas se dirigirá según las necesidades locales y culturales en las poblaciones para su aceptación. No se recomienda su aplicación a mujeres embarazadas, no previene la infección por VIH ni otras infecciones de transmisión sexual o embarazo.

La datos acerca del cáncer cervicouterino y su relación con el VPH son limitados en diversos países; por ello se recomienda iniciar campañas de educación de esta enfermedad, como una estrategia para incrementar la aceptación de las vacunas.^{3,14,40,41} Los programas de control del cáncer cervicouterino deben incluir la vacunación profiláctica contra VPH a edades de 9 a 14 años^{13,41} e implantar la integración de la vacuna a los programas de detección oportuna del cáncer con toma de citologías a mujeres de 30 años que estén o no vacunadas.

Recomendaciones para vacunas^{3,41,42}

Las niñas de 9 a 13 años de edad tienen la máxima prioridad por su potencial preventivo

- Elevada inmunogenicidad en estos límites de edad.
- No exposición previa a la infección por VPH y por tanto máximo potencial preventivo de la vacuna.

Cuadro VI. Análisis de ambas vacunas

Características	Tetravalente	Bivalente
Laboratorio	Merck Sharp & Dohme.	Glaxo Smith Kline
Composición de la vacuna (proteína L1)	20 µg VPH 6 40 µg VPH 11 40 µg VPH 16 20 µg VPH 18	20 µg VPH-16 20 µg VPH 18
Manufactura	Se produce utilizando levadura como sustrato y contiene sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo como adyuvante. Cada dosis de 0,5 mL de esta vacuna contiene 20 µg de proteína L1 de VPH-6, 40 µg de proteína L1 de VPH -11, 40 µg de proteína L1 de VPH -16 y 20 µg de proteína L1 de VPH -18, adsorbida en 225 µg de adyuvante.	Baculovirus en células de <i>Trichoplusia ni</i> . Cada dosis de 0,5 mL de vacuna bivalente contiene 20 µg de proteína L1 de VPH -16 y 20 µg de proteína L1 de VPH -18 absorbidos en un sistema adyuvante patentado, ASO4, que contiene 500 µg de hidróxido de aluminio y 50 µg de 3-O-desacil-4' monofosforil lípido.
Adyuvante	AAHS	ASO4
Preservativos	Ninguno	Ninguno
Otros contenidos	Cloruro sódico, L-histidina, polisorbato 80, borato sódico y agua para inyección	Cloruro de sodio y dihidrógeno fosfato de sodio deshidratado, y agua para inyección
Temperatura	Refrigeración (2-8°C). No congelar.	Refrigeración (2-8°C). No congelar.
Contenido	0.5 mL	0.5 mL
Administración	Intramuscular	Intramuscular
Dosis, intervalo de administración	3 dosis. Segunda y tercera dosis 1 a 2 y 6 meses después de la primera dosis	3 dosis. Segunda y tercera dosis 1 a 2 y 6 meses después de la primera dosis

Ambas vacunas están compuestas de partículas similares a virus (vaccines are composed of virus-like particles VLPs) preparadas con la recombinación de L1 de la proteína de la cápsida del virus del papiloma humano (VPH); las vacunas no contienen virus vivos.

En mujeres igual o menores de 26 años de edad está demostrado el alto potencial preventivo

- Elevada inmunogenicidad en estos límites de edad y eficacia demostrada.
- Las mujeres vírgenes tienen menor contacto con la infección por VPH.
- Algunas con vida sexual activa pueden no haber estado expuestas al VPH.
- Algunas mujeres expuestas al VPH no necesariamente han tenido exposición a uno o todos los genotipos VPH que protege la vacuna.
- En mujeres con VPH positivo no influye en la historia natural de la infección por VPH presente, sólo alta protección contra los otros genotipos de VPH contenidos en la vacuna.

- No se requiere una prueba de VPH previa a la vacunación.
- Mejora la eficiencia de la vacunación y acorta significativamente el tiempo que tiene que transcurrir hasta la obtención de los beneficios de la vacunación en términos de salud pública.
- Podrían reducirse la transmisión, reinfección y persistencia.

Mujeres mayores de 26 años, se debe individualizar

- La vacuna no está contraindicada a esta edad.
- Eficacia hasta 45 años de edad para la tetravalente.
- Inmunogenicidad hasta 55 años de edad para la bivalente.

Vacuna para hombres: no existe indicación actual

- a. La inmunogenicidad con la vacuna tetravalente es superior cuando se administra a niños de entre 9 y 15 años edad comparados con niñas de la misma edad.
- b. Aún no existen reportes de transmisión, infección por VPH persistente, VG y lesiones penélicas y anales.
- c. Adecuada desde la perspectiva de salud pública cuando no se logran altas coberturas en mujeres.

El actual sistema de prevención secundaria de detección oportuna del cáncer, basado en citología y envío a colposcopia con tratamiento de lesiones escamosas intraepiteliales es eficaz, pero sigue siendo caro, invasivo, insensible e inespecífico. Puesto que no puede determinarse cuáles mujeres con NIC tendrán cáncer cervicouterino, tampoco pueden sobretratarse cada año porque ello incrementa el costo, la morbilidad materna y perinatal relacionada con el procedimiento resultante del daño cervical. Años previos a la aprobación de la vacuna por la FDA había un desconocimiento generalizado de la infección por VPH y su papel en la oncogénesis cervical. Educar a los médicos acerca de la historia natural del VPH se convirtió en un componente decisivo para la aplicación de la vacuna. Las agrupaciones médicas del país deben promover una campaña conjunta de información y difusión, especialmente dirigida a los padres y mujeres jóvenes cuando soliciten la vacunación.

Conclusiones^{3,17}

1. El cáncer cervicouterino es un grave problema de salud pública para las mujeres y es la primera causa de muerte por cáncer en países en desarrollo y con menor acceso a la información, educación sanitaria y asistencia, como las áreas marginales.
2. En este milenio se demostró que el cáncer cervicouterino es una enfermedad infecciosa de transmisión sexual, donde algunos tipos de VPH oncogénicos son indispensables para la aparición de NIC. Está demostrada la relación entre epidemiología y carcinogénesis del cáncer cervicouterino, con fuertes implicaciones en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad.
3. En países con programas bien organizados de escrutinio, la vacunación no reduce el cáncer cervicouterino más allá de lo que se ha conseguido con los primeros. Ambas vacunas reducirán el número de estudios colposcópicos y sobretratamientos que causan morbilidad psicosexual y reproductiva.
4. Los programas de escrutinio deben continuar después de la vacunación. Si no continúan, la incidencia de cáncer cervicouterino puede incrementarse más del doble de la tasa actual en la siguiente década. Deben fomen-

tarse las conductas sexuales sin riesgo (abstinencia, monogamia, número de parejas sexuales y utilizar condones) porque la vacuna no prevendrá todos los casos de VG, ni otras infecciones de transmisión sexual.

5. En países con métodos de escrutinio limitados y si la duración de la eficacia de la vacuna es por más de 15 años, el cáncer cervicouterino puede reducirse aproximadamente al doble de la incidencia en países desarrollados (de 50 a 15 por 100,000 mujeres) y cada año salvará la vida de cientos de mujeres.
6. Si la duración de la eficacia de la vacunación es menor a 15 años, sólo se retrasará pero no será prevenido.
7. Ambas vacunas son altamente efectivas para prevenir la infección por VPH persistente y NIC-2 en mujeres no infectadas por VPH positivos de los virus que contienen las vacunas. Ninguna de las vacunas es efectiva si las mujeres son VPH positivas a los tipos que contiene la vacuna.
8. Gardasil ofrece protección a hombres de 16 a 26 años de edad contra VG causadas por VPH 6 y 11 durante 2.4 años.
9. La erradicación del cáncer cervicouterino no es posible, pero la vacunación mejorará las tasas de morbilidad y mortalidad y frecuencia.

Referencias

1. Vargas HVM, Vera GD, Acosta AG, Curiel VJJ. Virus del papiloma humano. En: *Cáncer en la Mujer* 1st ed. México: Alfil; 2011. pp. 615-636.
2. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:249-257.
3. Vargas HVM, Ruiz-Moreno LA, Rivera CJ, Ortiz de la Peña CA, Cortés GME. Diagnóstico y tratamiento de la citología anormal. En: *Cáncer en la mujer*. 1a ed. México: Alfil; 2011. pp. 575-609.
4. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005;32(suppl 1):S16-S24.
5. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Res Cancer* 2002;2:342-350.
6. Muñoz N, Castellsagué X, Berrington de González A, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24(suppl 3):S1-S10.
7. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007;370(9590):890-907.
8. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007;121:621-632.
9. Vargas HVM, Acosta AG. Vacunas para virus del papiloma humano. *Enf Tract Gen Inf* 2007;1:36-44.
10. Smith JS, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health* 2008;43(suppl 4):S5-S25.

11. Castellsagué X, Díaz M, De Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:303–315.
12. Heideman DAM, Snijders PJF, Berkhof J, Verheijen RHM, Helmerhorst TJM, Meijer CJLM. Vaccination against HPV: indications for women and the impact on the cervical screening programme. *BJOG* 2008;115:938–946.
13. Crosbie EJ, Brabin L. Cervical cancer: problem solved? Vaccinating girls against human papillomavirus. *BJOG* 2010;117:137–142.
14. Downs LS Jr, Scarinci I, Einstein MH, Collins Y, Flowers L. Overcoming the barriers to HPV vaccination in high-risk populations in the US. *Gynecol Oncol* 2010;117:486–490.
15. Medeiros LR, Rosa DD, da Rosa MI, Bozzetti MC, Zanini RR. Efficacy of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1166–1176.
16. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomized study in young women. *Lancet* 2009;374(9686):301–314.
17. Harper DM. Currently approved prophylactic HPV vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2009;8:1663–1679.
18. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KED, Marchant CD, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006;118:2135–2145.
19. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007;25:4931–4939.
20. Garland SM, Steben M, Hernandez-Avila M, Koutsky LA, Wheeler CM, Perez G, et al. Noninferiority of antibody response to human papillomavirus type 16 in subjects vaccinated with monovalent and quadrivalent L1 virus-like particle vaccines. *Clin Vaccine Immunol* 2007;14:792–795.
21. Giannini SL, Hanon E, Morris P, Van Michelin M, Morel S, Dressy F. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1VLP vaccine formulated with the MPL/aluminum salt combination (AS04) compared to aluminum salt only. *Vaccine* 2006;24:5937–5949.
22. Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Chapter 12: Prophylactic HPV Vaccines: Underlying mechanisms. *Vaccine* 2006;24(suppl 3):S106–S113.
23. Stanley M. Potential mechanisms for HPV vaccine-induced long-term protection. *Gynecol Oncol* 2010;118(suppl 1):S2–S7.
24. Villa LL. Overview of the clinical development and results of a quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) vaccine. *Int J Infect Dis* 2007;11(suppl 2):S17–S25.
25. González-Garza C, Rojas-Martínez R, Hernández-Serrato MI, Olaiz-Fernández G. Perfil del comportamiento sexual en adolescentes mexicanos de 12 a 19 años de edad. Resultados de la ENSA 2000. *Salud Publica Mex* 2005;47:209–218.
26. Kim JJ, Brisson M, Edmunds WJ, Goldie SJ. Modeling cervical cancer prevention in developed countries. *Vaccine* 2008;26(suppl 10):K76–K86.
27. Kim JJ, Andres-Beck B, Goldie SJ. The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. *Br J Cancer* 2007;97:1322–1328.
28. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, Puig A, Reynales-Shigematsu LM. Cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Mexico: a transmission dynamic model-based evaluation. *Vaccine* 2007;26:128–139.
29. Koutsky L. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915–1927.
30. Ault KA. The Future II Study Group: effect of a prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomized clinical trials. *Lancet* 2007;369(9576):1861–1868.
31. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928–1943.
32. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvant bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2007;369(9580):2161–2170.
33. Vargas HVM. Eficacia y seguridad de la inmunización contra la infección del papiloma virus humano. *Rev Enfer Tract Genit Inf* 2008;2:44.
34. Garland SM, Ault KA, Gall SA, Paavonen J, Sings HL, Ciprero KL, et al. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* 2009;114:1179–1188.
35. Wacholder S, Chen BE, Wilcox A, Macones G, Gonzalez P, Befano B, et al. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomized controlled trials. *BMJ* 2010;340:c712.
36. Palefsky JM, Gillison ML, Strickler HD. Chapter 16: HPV vaccines in immunocompromised women and men. *Vaccine* 2006;24(Supl 3):S3/140-146.
37. Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, et al. A Pooled Analysis of Continued Prophylactic Efficacy of Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6/11/16/18) Vaccine against High-grade Cervical and External Genital Lesions. *Cancer Prev Res* 2009;2:868-878.
38. Dempsey AF, Zimet GD, Davis RL, Koutsky L. Factors That Are Associated With Parental Acceptance of Human Papillomavirus Vaccines: A Randomized Intervention Study of Written Information About HPV. *Pediatrics* 2006;117(5):1486-1493.
39. Dempsey AF, Gebremariam A, Koutsky L, Manhart L. Behavior in early adolescence and risk of human papillomavirus infection as a young adult: results from a population-based study. *Pediatrics* 2008;122(1):1-7.
40. Asbury K, Turner MJ. Human Papillomavirus Vaccination in the Prevention of Cervical Neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(9):1610-1613.
41. Konno R, Sasagawa T, Fukuda T, Van Krieking G, Demarteau N. Cost-Effectiveness Analysis of Prophylactic Cervical Cancer Vaccination in Japanese Women. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(3):385-392.
42. Puig-Tintoré LM, Castellsagué X, Torné A, de Sanjosé S, Cortés J, Roura E, et al. Coverage and factors associated with cervical cancer screening: Results from the AFRODITA study, a population-based survey in Spain. *J Low Genit Tract Dis* 2008;12(2):82-89.