



Vacunas para virus del papiloma humano

Víctor M Vargas Hernández,* Gustavo Acosta Altamirano**

Resumen

El cáncer cervicouterino se desarrolla en mujeres infectadas por tipos específicos del virus del papiloma humano de alto riesgo u oncogénicos; el desarrollo de vacunas para la prevención de cáncer cervicouterino se está utilizando, particularmente en el adenocarcinoma cervical, el cual está incrementando su frecuencia y su detección se dificulta con los métodos de escrutinio vigentes. La citología cervicovaginal y colposcopia deben continuarse en mujeres inmunizadas con vacunas contra virus del papiloma humano y sus intervalos e indicaciones no se modifican de los programas de salud pública actuales. Las técnicas de biología molecular sensibles para identificar HPV de alto riesgo mejoran la capacidad de detección de lesiones escamosas intraepiteliales cervicales de alto grado, precursoras de cáncer cervicouterino representan un complemento a la citología. La aplicación de vacuna tetravalente para HPV (6, 11, 16 y 18) que causan infecciones por virus del papiloma humano, lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado y cáncer cervicouterino, disminuye el riesgo cuando se aplica a mujeres núbiles durante la adolescencia, particularmente al inicio de la menarca, periodo de mayor riesgo oncológico.

Palabras clave: Cáncer cervicouterino, lesiones intraepiteliales escamosas, vacunas, papilomavirus humano, prevención primaria, colposcopia, citología cervicovaginal, menarca, carcinogénesis.

Abstract

Cervix cancer may developing women infected with some types of virus the so called of high risk or oncogenics. The development of vaccines is being used for its prevention specially in cervix cancer. Particularly the cervical Adenocarcinoma the one which this increasing its frequency and its detection is hindered with the methods he/she gives effective scrutiny. Pap smear and colposcopy should be used until now. With vaccine against Virus gives the Human Papilloma and their intervals and indications don't modify he/she gives the programs he/she gives Health it Publishes current. Molecular biology techniques for identify high risk VPH have capacity to identify cervical lesions of high risk. The use of tetravaccines for HPV (6,11,16 and 18). Squamous intraepithelial lesions of high risk and cervical cancer are decreased the risk specially when are used in the menarche because the highest risk of carcinogenesis.

Key words: Cervical cancer, squamous intraepithelial lesions, vaccines, human papillomavirus, prevention primary, colposcopy, pap smear, menarche, carcinogenesis.

Introducción

La Food and Drug Administration (FDA) en Nueva York en Estados Unidos de América (EUA), así como la Secretaría de Salud (SS) en México, EMEA en Europa y otros 55 países en junio del 2006 autorizó el uso de la

vacuna tetravalente (Gardasil® Merck and Co., Inc) para la prevención de lesiones escamosas intraepiteliales cervicales de alto grado (HSIL) o neoplasia intraepitelial grado 2 y 3 (CIN 2,3) precursoras del cáncer cervicouterino (CaCu) e infecciones por tipos 6, 11, 16 y 18 del papilomavirus humano (HPV por sus siglas en In-

* Ginecoobstetra, Ginecólogo, Oncólogo y Biólogo de la Reproducción Humana, Hospital Juárez de México. Subdirector Médico, Hospital de Ginecoobstetría Tlatelolco, IMSS. Académico de Número, Academia Mexicana de Cirugía.

** Doctor en Ciencias, Inmunólogo. Subjefe del Laboratorio Clínico del Hospital Juárez de México. Asesor de Telemedicina CENETEC S.S. Académico de Número, Academia Mexicana de Cirugía.

Correspondencia:

Acad. Dr. Víctor M. Vargas Hernández, FACOG.
Tuxpan 2-203, Roma Sur México D.F. 06760
Tel. 55 74 66 47 E-mail: vvargashernandez@yahoo.com.mx

glés de Human Papilloma Virus) del tracto genital inferior (TGI); y en Europa se autorizó en julio del 2007 la vacuna bivalente (Cevaxix) efectiva contra HPV 16 y 18; los resultados iniciales demostraron que esta vacuna protege también contra la infección persistente de estos dos tipos de HPV.¹

La vacuna tiene la finalidad de disminuir el impacto del CaCu; sin embargo este esfuerzo por eliminar el CaCu se inició desde hace más de 50 años con la introducción de la citología cervicovaginal con técnica de Papanicolaou (Pap) que ha disminuido la incidencia de CaCu en 75% en países con programas de escrutinio con buen control de calidad y seguimiento.²⁻⁴ En áreas geográficas como México, el programa poblacional basado en la citología es muy costoso y complejo porque es necesario que las mujeres con anomalías identificadas acudan cuando menos tres visitas a los servicios de atención médica. Dentro de las alternativas se incluyen la prevención primaria con la toma de citologías y como prevención secundaria aplicar la prueba de HPV como un adyuvante a la citología cervical para identificar con mayor certeza a las mujeres con anomalías en sus células cervicales.⁵

En la mujer mexicana por ser el cáncer cervicouterino la primera causa de mortalidad estas vacunas pueden ser de gran utilidad para prevenirlo.¹

Uno de los avances en la prevención del CaCu ocurrió en los 80 con el descubrimiento del vínculo entre HPV y CaCu; identificación de tipos específicos de HPV como de alto riesgo u oncogénicos indispensables para el desarrollo de CaCu. Hoy se han clasificado los tipos HPV-16 y HPV-18 como «carcinógenos humanos conocidos». Con el entendimiento que el CaCu sólo se presenta en mujeres infectadas por tipos específicos de HPV «de alto riesgo» o «carcinogénicos» (16 y 18) que causan la mayoría (70%) de los cánceres cervicales.¹

Se han perfeccionado las técnicas en biología molecular sensibles para la tipificación y detección del HPV, actualmente utilizadas para la identificación de lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL) precursoras del CaCu y establecido las bases para la elaboración de vacunas en la prevención primaria del CaCu. Puesto que los tipos de HPV-16 y HPV-18 están relacionados con la mayoría del CaCu en todo el mundo, principalmente donde los programas de escrutinio por Pap son limitados, la vacunación debería implementarse en particular donde la frecuencia de CaCu es mayor, como en los países en desarrollo.⁶⁻⁸

Las vacunas contra HPV tienen varios retos:

1) HPV es la infección de transmisión sexual más frecuente y la mayoría de las personas la adquiere entre 2 a 5 años del inicio de la vida sexual activa (IVSA).

- 2) La vacuna para ser eficaz se debe aplicar antes del IVSA.
- 3) La vacuna debe aplicarse durante la adolescencia (9-13 años de edad).
- 4) Aceptación por parte de los padres para la administración de una vacuna preventiva durante la adolescencia CaCu.
- 5) Disminuir el riesgo de CaCu durante los siguientes 2 a 3 décadas.
- 6) Desconocimiento del tiempo de protección a partir de su administración.
- 7) Los 2 tipos de vacuna (bivalente y cuatrivalente), existentes en el mercado previenen la infección por tipos HPV 16 y 18 asociados al desarrollo de CaCu.
- 8) Se requieren más estudios comparativos sobre la seguridad, eficacia y duración de la protección.
- 9) La introducción de las vacunas al Plan Nacional de Vacunación, así como la detección oportuna de cáncer (DOC), proveen el máximo beneficio a las mujeres y disminuyen al mínimo el riesgo global de CaCu.^{2,9}

Virus del papiloma humano (HPV)

Los HPV son virus de DNA que tienen un genoma circular de 8,000 pares de bases y una cápside icosaédrica compuesta por dos proteínas tardías, L1 y L2. Desde el punto de vista molecular se han identificado más de 120 tipos de HPV, 40 infectan el epitelio plano estratificado del tracto genital inferior (TGI) principalmente del cuello uterino, vagina, piel vulvar y región perineoanal y ocasionalmente los epitelios fuera de la región genital. En el *cuadro 1* se incluyen los cinco tipos más frecuentes de HPV genitales, divididos en tres grupos de «alto riesgo» u «oncogénicos» (tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) relacionados con el desarrollo de CaCu los tipos 6 y 11; «bajo riesgo», productores de casi 90% de las verrugas genitales (VG) en el TGI, no relacionados con el desarrollo de CaCu además (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89); y un grupo de seis tipos (26, 53, 66, 68, 73, 82) clasificados como «probablemente oncogénicos» por su limitada asociación con el CaCu^{1,3,6,10,11} (*Cuadro 1*).

Cuadro 1. Clasificación del virus del papiloma humano y su riesgo oncológico.^{1,2,10,11}

Clasificación	Tipos de HPV
Alto riesgo u oncogénicos	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Potencialmente oncogénicos	26, 53, 66, 68, 73, 82
Bajo riesgo	6, 11, 14, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89

Epidemiología del HPV y su asociación al CaCu

Los estudios epidemiológicos que relacionan los HPV «de alto riesgo» u «oncogénicos» con el CaCu incluyen grupos de mujeres con infección por HPV. Se ha identificado DNA de HPV «alto riesgo» en más de 99% de 1,000 casos de CaCu en 22 países en el mundo.^{12,13} Los tipos de HPV vinculados con CaCu se han valorado en 10,000 casos¹⁴ y los ocho tipos más frecuentes de HPV detectados en orden descendente de frecuencia son:^{1,2,12-14}

16
18
45
31
33
52
58
35

Estos ocho tipos de HPV causan 96% del CaCu en el mundo; sin embargo el riesgo relativo (RR) con cada uno de los HPV reportados en 2,500 mujeres con CaCu y 2,500 mujeres control, los tipos de HPV de alto riesgo u oncogénicos¹⁰ más frecuentemente asociados al CaCu epidermoide o escamoso es 70% y para adenocarcinoma 86%.¹⁴

Las HSIL reportadas histopatológicamente (HPT) como neoplasia intraepitelial cervical grado 2 y 3 (CIN-2/3) o HSIL, así como lesiones similares en vulva, pene y ano, se asocian con tipos de HPV de «alto riesgo»; reportándose HPV en HSIL o CIN-2/3 en 84%. Los ocho tipos más frecuentes de HPV detectados, en orden descendente de frecuencia,¹⁵ son:

16
31
58
18
33
52
35
51

Se reporta que las mujeres que son positivas al DNA del HPV tienen mayor riesgo de desarrollar HSIL o CIN2/3 durante el control, que las negativas; particularmente con HPV 16 o 18 en comparación con los otros tipos restantes de HPV de «alto riesgo».¹⁴⁻¹⁶

Hasta el momento presente se desconoce si estas dos vacunas proporcionan protección completa contra la infección persistente de otros tipos de HPV, algunos de los cuales causan cáncer cervical. Por tanto cerca de 30%

de los casos de cáncer cervical y 10% de casos de verrugas genitales no se prevendrán con estas vacunas.¹

Historia natural de la enfermedad por HPV

La infección por HPV es la enfermedad de transmisión sexual (ETS) más frecuente. Se reporta que la mitad de las mujeres y hombres con actividad sexual tiene infección por HPV en algún momento de la vida. Las infecciones por HPV son extremadamente frecuentes y fáciles de transmitir durante la adolescencia y edad reproductiva con actividad sexual. Los reportes de prevalencia de positividad para DNA de HPV en adolescentes son entre 20 a 25%;²⁰ sin embargo a los dos a tres años de control se incrementa de 59 a 82% de quienes tienen actividad sexual. En un estudio, 20% de las mujeres jóvenes se infectó por HPV al año siguiente del IVSA. La mayoría de las infecciones por HPV durante la adolescencia son «transitorias» o autolimitadas; sólo 10 a 20% son persistentes y siguen siendo productoras de DNA de HPV en el TGI durante más de 2 años; la prevalencia e incidencia es mayor en mujeres menores de 20 años de edad y disminuye después de los 30 años de edad.^{2,3,9,19,20}

La persistencia de la infección por HPV es el factor de riesgo (FR) más importante para el desarrollo de una secuela clínicamente significativa y sólo aquellas con infección por HPV «de alto riesgo» persistentes tienen riesgo de progresar a HSIL o CIN-2/3 y CaCu; pero el tiempo varía entre la infección por HPV y la progresión a éstas, siendo su porcentaje significativo en los primeros años sin determinarse los factores biológicos para la persistencia de HPV y sólo se reportó que HPV 16 persiste más tiempo que otros tipos de virus; la infestación por *Chlamydia trachomatis* aumenta su persistencia y el uso de condones la disminuye.^{2,3,19}

Enfermedades vinculadas con HPV y su heterogeneidad

La heterogeneidad de las enfermedades vinculadas con HPV es muy alta. El CaCu es el segundo cáncer más frecuente en mujeres en todo el mundo; en el año 2002 se diagnosticaron 493,000 casos con CaCu y 274,000 murieron por esa causa. La mayor parte (83%) se presenta en países en desarrollo, donde no se han implementado con éxito programas de DOC por Pap. Los registros nacionales para cáncer en estos países en desarrollo son inadecuados, lo que dificulta el cálculo real del número de CaCu que puede ser mayor a lo reportado. El impacto social del CaCu es aún mayor que el número de casos, debido a que el CaCu afecta a mujeres en edad productiva, siendo la causa aislada más grande de años de vida perdidos a causa del cáncer en estos países. Otros cánceres vinculados con HPV

son menos frecuentes que el CaCu, pero aún contribuyen con una carga significativa de enfermedad. Se presentaron en el año 2002, 27,300 cánceres del canal anal, 16,000 de vulva y vagina, 10,500 de pene, 8,200 bucales y 6,200 nasofaríngeos atribuibles al HPV en todo el mundo y en total 68,300 cánceres no CaCu vinculados con HPV.^{2,3,21,22}

El principal objetivo de la vacunación contra HPV en países en desarrollo es la prevención del CaCu y en países desarrollados donde la frecuencia de CaCu es menor, es la disminución de reportes de Pap con resultados anormales, principalmente HSIL o CIN-2/3. En EUA se reportan 750,000 mujeres con diagnóstico de HSIL o CIN-2/3 al año, 60% secundario a HPV-16 y 18; la mayoría tratadas conservadoramente por medios quirúrgicos a alto costo y con riesgos reproductivos. El costo de la valoración de mujeres con Pap y su tratamiento de HSIL o CIN 2/3 son enormes.^{2,23,24}

100% de las VG se relacionan con HPV 6 y 11; éstas no representan un trastorno médico grave, afectan a un gran número de individuos, causan morbilidad psicológica significativa y contribuyen con elevados costos para su manejo. En el año 2000 en el Reino Unido, 3.6% de los hombres y 4.1% de las mujeres de 16 a 44 años de edad se les diagnosticaron VG. Los HPV 6 y 11 también causan papilomatosis respiratoria recurrente (RRP), un trastorno raro, caracterizado por el crecimiento recidivante de papilomas benignos en el aparato respiratorio.^{2,25}

Bases inmunológicas de la vacunación

En la mayoría de las personas el HPV induce una inmunidad celular local intensa, que resulta en la eliminación de lesiones provocadas por HPV y protección contra la infección subsecuente por el mismo tipo de HPV. En algunos individuos infectados por HPV se desarrollan anticuerpos séricos (inmunidad humoral) dirigidos contra epítomos conformacionales de la principal proteína de la cápside viral (L1) expuesta en la superficie externa del virión. Las respuestas de anticuerpos contra L1 que ocurren después de la infección natural son tardías y se presentan en titulaciones bajas,³⁴ porque las proteínas de la cápside viral se expresan en las capas superiores del epitelio infectado por HPV y no las identifica el sistema inmune. Los anticuerpos dirigidos contra las proteínas L1 de la cápside de determinado tipo de HPV neutralizan ese virus en diversos modelos *in vitro* e *in vivo*. A pesar de las bajas titulaciones de anticuerpos neutralizantes producidas durante la infección natural, los modelos animales indican que dichos anticuerpos confieren protección contra una infección subsecuente, probablemente durante toda la vida. No se sabe qué porcentaje de la inmunidad natural está mediada por la parte humoral y

celular, dirigidas contra proteínas virales, estructurales y no estructurales.^{2,26}

Las vacunas son altamente inmunogénicas; cuando se inyectan por vía parenteral en humanos originan cifras de anticuerpos neutralizantes mayores que las producidas durante infecciones naturales; en reportes clínicos la inmunogenicidad es excelente, 100% de los receptores de la vacuna presentan seroconversión. Los anticuerpos producidos en respuesta a la inyección parenteral de partículas similares a virus (VLP) reconocen epítomos específicos tipo L1 y dependientes de su conformación; actualmente se desconoce el tiempo de protección, pero títulos de anticuerpos neutralizantes se mantienen altos aproximadamente 2 años después de la vacunación que las producidas después de la infección natural.^{2,21,22,26-28}

Estudios clínicos de vacunas contra VPH

Las vacunas bivalentes para tipos (HPV-16 y 18) y tetravalente (HPV-6, 11, 16 y 18) son óptimas contra HPV.

La vacunación tetravalente en 5,088 mujeres entre 9 y 26 años de edad, sólo 0.1% la interrumpieron por efectos secundarios y presentan molestias leves a moderadas en el sitio de la inyección, comparadas con quienes recibieron placebo, fiebre (10.3%) de uno a quince días después de la vacunación, en comparación con quienes recibieron placebo (8.6%).

Para el análisis de la vacuna cuatrivalente en el «grupo por protocolo» (PPP) se agrupó a las mujeres:

- 1) Sin infección previa a los tipos de HPV incluidos en la vacuna hasta seis meses después de su ingreso.
- 2) Aplicación de tres dosis sin desviaciones significativas del protocolo. En el «grupo por protocolo», la infección persistente por los tipos de HPV incluidos en las vacunas disminuyó 89%. HSIL o CIN 2/3 y adenocarcinoma *in situ* (AIS) vinculados con HPV-16 y HPV-18 disminuyeron 100% en las vacunadas, a diferencia de quienes recibieron placebo en los tres estudios. De manera similar, las VG confirmadas por biopsia (Bx) relacionadas con HPV-6 y 11, HPV-16 y 18 disminuyen 98 a 100% en las vacunadas, a diferencia de quienes recibieron placebo.

La vacuna bivalente (HPV-16 y 18) cuando se administró y vigiló durante 2.2 a 4 años disminuyó la infección persistente por HPV 16 ó 18 en el «grupo por protocolo» en 100% de las vacunadas, a diferencia de quienes recibieron placebo. De las pacientes con CIN-2/3 confirmadas por biopsia y vacunadas disminuye 100% de la lesión en comparación con quienes recibieron placebo; además de una protección cruzada contra la infección incidental por HPV 47 y 31; hay disminución de 94% (IC 95%, 63-100%) de las infecciones inciden-

tales por HPV-45 y 55% (Índice de Confianza [IC] 95%:12-78%) por HPV-31, en comparación con quienes recibieron placebo.^{2,23,29}

Beneficios de la vacunación contra HPV

Se requieren varias décadas antes de valorar el impacto de la vacunación contra HPV sobre la incidencia de CaCu, por factores que varían de un contexto a otro, como la incidencia del CaCu, conducta sexual y paridad; programas de DOC adecuados como el escrutinio con Pap, recursos disponibles para Salud Pública (SP); serán determinantes del impacto de la vacunación en cualquier contexto clínico; sólo los modelos matemáticos que integran datos biológicos, epidemiológicos, económicos y conductuales, ofrecen información cuantitativa y sistemática para predecir el impacto de la vacunación contra HPV en diferentes contextos. Varios grupos han perfeccionado modelos matemáticos de la historia natural del CaCu y valoran las opciones preventivas.^{2,30}

Cuando se comparan estos informes revelan lo siguiente:^{2,31-33}

- 1) La vacuna contra HPV 16/18 disminuye el riesgo de CaCu, pero sin eliminarlo.
- 2) En países con programas de DOC para CaCu, la vacuna disminuye las HSIL o CIN 2/3 vinculadas con HPV 16 ó 18 y CaCu.
- 3) Los beneficios y eficacia dependen de los programas de DOC; el costo provacunación dependerá de la aceptación del mismo, evitar DOC por Pap hasta edades posteriores a las indicadas; realizarlas a mayores intervalos y adoptar un manejo terapéutico conservador ante resultados anormales.
- 4) La edad de vacunación influye sobre los beneficios y costos relativos de la prevención primaria. La vacunación en adolescentes antes de IVSA es en este periodo donde tendrá mayor impacto; los beneficios de la vacuna restringida a HPV 16 y 18 son más eficaces en países en desarrollo que carecen de programas de DOC adecuados para CaCu a diferencia de los programas vigentes.

La prevención primaria tendrá influencia importante en las restricciones particulares de los recursos de un país (financieras, humanas e infraestructura en SP) así como de capacidad para lograr una cobertura amplia; se han identificado estrategias de vacunación y muestreo en una amplia variedad de contextos, que serían tan eficaces en cuanto a costo, como otras intervenciones en SP ya aceptadas:

- a) Vacunación en adolescentes
- b) DOC de CaCu en mujeres de 35 a 40 años, incluyendo pruebas de biología molecular para tipificación

del DNA de HPV seguido de tratamiento en aquéllas con resultados positivos

Un reporte sobre la combinación de vacunación en edad reproductiva y 2 Pap entre los 35 y 45 años de edad es promisorio a largo plazo, pero retrasa el impacto de la vacunación y lograr una cobertura amplia; los programas de DOC para CaCu en mujeres de mayor edad con mayor probabilidad de infección por HPV 16 ó 18 serán menos eficaces.

El menor costo por mujer vacunada tendrá una influencia para lograr la cobertura amplia en países en desarrollo.²

Población blanco y edad para la aplicación de la vacuna contra HPV

Las personas con indicación para la vacunación varían de un país a otro por los siguientes factores:

- I) IVSA
- II) Exposición al HPV
- III) Epidemiológicos
- IV) Programas de vacunación vigentes

Las vacunas para HPV previenen infecciones persistentes y desarrollo de lesiones vinculadas a estos tipos de virus en mujeres de 15 a 26 años, negativas al DNA de los HPV correspondientes. Es mejor la respuesta inmunitaria con la vacuna cuatrivalente en adolescentes de 9 a 15 años de edad y en edad reproductiva; la FDA aprobó el uso de ésta en mujeres de 9 a 26 años de edad.²

Ambas vacunas contra HPV (bivalente y tetravalente) son «profilácticas» más que «terapéuticas», y deben administrarse antes de la exposición natural a los tipos de HPV correspondientes. Es decir no evitan otras enfermedades de transmisión sexual ni tratan la infección por HPV o el cáncer cervical.⁵

Las infecciones por HPV son frecuentes y fáciles de transmitir en adolescentes y en edades reproductivas durante la actividad sexual. La mayoría de las mujeres se infecta con al menos un tipo de HPV en dos a cinco años posterior al IVSA; los tipos más frecuentes en adolescentes y durante la edad reproductiva son HPV 16 y 18; en estas edades se logra el máximo beneficio con la vacunación antes del IVSA; sin embargo el IVSA en adolescentes varía en países y ciudades, generalmente por razones culturales^{2,9,19,20,33} por ejemplo:

En algunos países europeos y EUA el IVSA es:

Checoslovaquia a los 15 años de edad

Italia ≥ 20 años de edad

Portugal a los 18 años de edad 25%

Islandia a los 18 años de edad 75%

Estados Unidos varía en cada ciudad

De acuerdo a lo reportado, la vacunación se debe aplicar en adolescentes entre los 9 y 13 años de edad, particularmente durante la menarca, ya que es el periodo con mayor susceptibilidad oncogénica, debido a los cambios hormonales que se producen en la metaplasia escamosa fisiológica de la zona de transformación (ZT) susceptible de desarrollar lesiones intraepiteliales escamosas (SIL) cervicales a causa del HPV.

En países con programas exitosos de vacunación como la aplicación de la vacuna contra el virus de la hepatitis B (HBV) en adolescentes, muchos no lo realizan, como Bélgica, Croacia, Holanda y Eslovenia, que tienen programas escolares, la tasa de cobertura para esta vacuna HBV va de 70 a 85%.⁽⁴⁵⁾ Sin embargo, en Francia, Alemania, Italia y Estados Unidos, que no tienen programas escolares, puede ser difícil obtener elevadas tasas de cobertura con la vacunación de HPV en mujeres de 9 a 13 años de edad. En Alemania 10 años después de la introducción de programas para la vacunación contra HBV en adolescentes, su tasa de cobertura sigue siendo menor a 30%.^{2,34}

Vacunación en mujeres con vida sexual activa

La vacunación en adolescentes de 9 a 13 años de edad, requiere que transcurran 20 años antes de observar cualquier impacto sobre la frecuencia en CaCu. Una vez cubierto el programa de vacunación, el efecto de la vacuna para evitar el CaCu se observará de 30 a 40 años, siendo esto una limitante para introducir la vacunación en mujeres con vida sexual activa (VSA); sin embargo las vacunas contra HPV tienen eficacia en mujeres con VSA de 15 a 26 años de edad, pero principalmente se benefician aquéllas negativas al DNA de HPV de las vacunas y las mujeres infectadas por estos tipos de HPV de la vacuna también son favorecidas; no presentan efectos secundarios por su administración, pero es necesario realizar más pruebas de HPV antes de la vacunación, aunque los resultados son clínicamente limitados, ya que no son buenos parámetros de infección de HPV; la mitad de pacientes infectados por HPV son serológicamente negativos y las pruebas de DNA de HPV disponibles están indicadas sólo para mujeres con CIN que aquéllas con infección por HPV;^{5,32} por lo que se recomienda vacunar a las mujeres con actividad sexual en edades de 13 a 26 años.^{1,2,8,35}

Vacunación de hombres

Los reportes de vacunación en hombres no han demostrado su eficacia; cuando se demuestre la eficacia de la vacuna tetravalente podrá utilizarse para disminuir el riesgo de VG del TGI; en cambio, la vacuna bivalente para HPV 16, 18 no tiene el mismo impacto en

hombres al disminuir el riesgo de cánceres de pene, anal y bucofaringeo vinculados con HPV 16 y 18 que son poco frecuentes cuando se comparan con el CaCu.^{2,15}

Al usar modelos matemáticos sobre el beneficio y eficacia en cuanto a costo de la vacunación en varones, diferenciándose con la vacunación de enfermedades exantemáticas comunes durante la infancia; la vacuna contra enfermedades de transmisión sexual requiere considerar la heterogeneidad del riesgo y la naturaleza de las relaciones sexuales entre hombres y mujeres. La utilidad de la vacunación en ambos depende de si la vacunación sólo en mujeres evita y controla totalmente la diseminación de la infección. Con una heterogeneidad moderada en las conductas sexuales de riesgo y una elevada cobertura de vacunación en mujeres, los beneficios para los hombres son limitados, con la finalidad de prevenir el CaCu y a mayor costo. Los efectos generales de la inmunidad de la vacuna no protegen a individuos vacunados en la población, sólo se brinda protección completa con una cobertura amplia de vacunación. Incluso en estas situaciones, la presencia de grupos de alto riesgo puede hacer difícil la eliminación de la enfermedad y disminuye los beneficios de una cobertura mayor de vacunación.^{2,31,36}

Esquema de vacunación

Se desconoce el tiempo de la respuesta inmunitaria obtenida por las vacunas contra HPV. La vacuna monovalente para HPV-16 y la bivalente para HPV-16 y HPV-18, producen concentraciones de anticuerpos neutralizantes considerablemente mayores que las encontradas después de la infección natural. Además, las respuestas de anticuerpos producidos por la vacunación duran aproximadamente 2 años; la inmunogenicidad de la vacuna tetravalente demuestra en su seguimiento a 60 meses protección durante el mismo. Durante los siguientes decenios será importante vigilar las cifras de anticuerpos y las infecciones por HPV en personas inmunizadas para determinar si se requieren refuerzos y en tal caso, cuántos años después de la vacunación.^{2,22}

Vacunación en países en desarrollo

El CaCu ocurre en 80% de países en desarrollo, secundario al acceso limitado de los programas de DOC y tratamiento para CaCu.

En estos países es necesaria la vacunación contra HPV porque el CaCu es un problema de SP; cuando se logre aplicar la vacuna a toda la población de mujeres disminuirá su frecuencia; sin embargo cuando se compararon las vacunas de HBV y de *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib) en general se requirió de 10 a 20

años para alcanzar los beneficios en SP en países en desarrollo, debido al costo elevado de las nuevas vacunas por la tecnología avanzada y requerimientos regulatorios comparados con programas de vacunación vigentes. En relación a las vacunas de HBV y otras, su fabricación en países en desarrollo como la India disminuye el costo de vacunación. Cuando se disponga de vacunas de HPV en países en desarrollo a menor costo su aplicación será más rápida y amplia. Existen instituciones para la obtención de fondos de donación para proveer vacunas contra HPV en países en desarrollo, estableciendo compromisos legales de la institución donadora con los fabricantes de vacunas para el pago de las mismas. Las instituciones donadoras aceptan pagar el precio de un número de dosis; cuando dicho número se cumple, los fabricantes están obligados a vender la vacuna a países en desarrollo al precio más bajo posible, lo que brinda a los fabricantes de vacunas alguna seguridad de que obtendrán dividendos razonables de su inversión si proveen vacunas a los países en desarrollo más pobres.^{2,20,37}

Con la introducción de instituciones donadoras en el último decenio, la distribución de vacunas es mayor mejorando la SP en muchos países en desarrollo; sin embargo, cuando las vacunas de HPV están a disposición a menor costo, hay barreras para su aplicación; una es la necesidad de la inmunización pediátrica, educación sexual y reproductiva; se debe perfeccionar un sistema de distribución eficaz a fin de proveer las vacunas de HPV a adolescentes de 9 a 13 años de edad preferentemente al inicio de la menarca, además de otros grupos en riesgo. Estos grupos a menudo no se comunican entre sí y necesitan hacerlo para abordar eficazmente la introducción de vacunas contra HPV. Otra posible barrera es la presencia de vacunas nuevas contra infecciones como las causadas por rotavirus, virus de la encefalitis japonesa o la enfermedad por neumococos. Éstas compiten por los recursos económicos limitados de inmunización en países en desarrollo. Algunos pediatras e infectólogos que determinan las políticas de vacunación, consideran de mayor prioridad a las vacunas que producen beneficios en un tiempo menor después de su introducción que aquellas contra HPV y las dirigidas a enfermedades con la que tienen mayor experiencia. Además, la distribución de la vacuna de HPV a adolescentes es más difícil y costosa que los esquemas de vacunación actual en lactantes, ya que la vacunación de éstos ya cuenta con programas bien establecidos; el hecho de que la infección sea de transmisión sexual y la vacunación se efectúe principalmente en mujeres, resulta problemático en ciertas culturas y países.²

La tendencia en México es la disminución del CaCu gracias a la cobertura de detección oportuna de cáncer (Pap) proporcional con la disminución de las tasas de

natalidad. Sin embargo en este momento de la introducción de vacunas profilácticas contra HPV es necesario mejorar la calidad del Pap (toma, muestra e interpretación) para un mejor diagnóstico; deben realizarse estudios de costo-beneficio y políticas de salud basadas en la evidencia científica.⁵

Impacto de la vacunación sobre los programas de detección oportuna de cáncer cervicouterino

A pesar de la vacunación en mujeres contra HPV los programas de DOC para CaCu deben continuarse con los mismos criterios clínicos para mujeres no vacunadas, debido a que la vacunación se aplica durante la adolescencia (9 a 13 años de edad) y requieren en su vida reproductiva programas de DOC.

La vacunación se aplica en mujeres mayores con VSA en muchos países, pero se logran tasas de cobertura menores por este medio en comparación con la vacunación dirigida a adolescentes. Otro motivo por el que los programas de DOC deben mantenerse es que la vacunación no protegerá contra los tipos de HPV no incluidos. De acuerdo a la localización geográfica, HPV 16 y 18 contribuyen en 62 a 77% de CaCu. A pesar de la protección de 100% contra HPV 16 y 18 vinculados con HSIL o CIN 2/3 durante su control la protección disminuye. Si bien puede haber alguna protección cruzada contra otros tipos de HPV de «alto riesgo» por la vacunación contra los HPV 16 y 18, no se ha definido el grado y duración de esta protección.^{2,14}

Por la necesidad de continuar con los programas de DOC para CaCu después de la vacunación contra HPV, será importante determinar cómo se realizará este programa. La DOC para CaCu con Pap es cara e ineficaz para muchos países.^{2,38}

La mayoría de los países que introducen la vacuna contra HPV en determinado periodo cambiarán a las pruebas de DNA de HPV como métodos de escrutinio primario, ya que no reemplazan al Pap sino que se complementarán para el control a largo plazo de las mujeres vacunadas. Las pruebas de HPV para uso en regiones con infraestructura de SP limitada están en proceso de perfeccionamiento y valoración. Cuando se aprueba la introducción de la vacuna contra HPV incluso en países desarrollados no implica que la vacuna se aplique.^{1,35}

Las recomendaciones del uso de la vacuna, con provisión de fondos, vigilancia de la cobertura y seguridad, mantenimiento y mejora de las tasas de cobertura, y concientización de la necesidad de vacunación en las comunidades profesional, pública y política, mediante los esfuerzos de recomendación para generar el deseo político de apoyo a la vacunación son indispensables para lograr un sistema de vacunación exitoso.^{2,34}

Recomendaciones para el uso de vacunas contra HPV

Los esfuerzos de prevención primaria en CaCu mediante vacunación, y de prevención secundaria por DOC por Pap tendrán impacto entre sí y es necesario coordinarlos estrechamente. Esto significa que los programas de inmunización nacionales tendrán que asociarse con los de salud sexual y reproductiva, así como los de control de CaCu a fin de perfeccionar recomendaciones coordinadas y abordajes de instrucción para la salud, inmunización y DOC a fin de disminuir la tasa de morbilidad y mortalidad (TMM) relacionada con CaCu. Ello requiere tomar decisiones prioritarias en la prevención primaria o secundaria.²

Abastecimiento y distribución de las vacunas contra HPV

Las tasas de cobertura en mujeres adolescentes son fáciles de cubrir en países con sistemas de vacunación para HBV escolares, asegurando servicios de distribución y surtido a población blanco, constituirá un reto en otros países, que requerirán establecer programas escolares o perfeccionar los ya vigentes; sin embargo, los abordajes alternos de vacunación en adolescentes no fueron exitosos en el pasado. Las adolescentes también presentan retos de programación para los países en desarrollo; algunos recientemente alcanzaron elevadas tasas de cobertura en sus programas de vacunación en lactantes e infantes. La introducción de vacunas para HPV significa que los programas de inmunización nacionales ya de por sí con recursos limitados, tendrán que incorporarse al campo de la vacunación de niños escolares y adolescentes. En algunos países en desarrollo las niñas no asisten a la escuela, por lo que deberán desarrollarse programas de vacunación no escolares.^{2,34}

Fondos para la vacunación contra HPV

La vacuna de HPV tetravalente es una de las más caras de todos los tiempos y asegurar que existan fondos para su compra también será un reto. Su alto costo constituye una barrera insuperable para su introducción en los países más pobres del mundo, donde más se requiere. Más de 2,200 millones de personas viven en países con menor ingreso con un producto nacional bruto (PNB) menor de 825 dólares americanos por cabeza. Aunque los novedosos abordajes de provisión de vacunas han disminuido el costo de inmunización de un niño en esas regiones a sólo 30 dólares americanos, uno de cada cuatro no es vacunado. La vacuna para difteria, tétanos y tosferina (DPT) es la más accesible en cuanto a costo para niños, pero la tasa de vacunación en África Subsahariana se ha mantenido

en sólo 50% durante los últimos 15 años. Es claro que se necesita perfeccionar no sólo mecanismos de obtención de fondos únicos en su género para asegurar que se disponga de vacuna contra HPV para los países donde se necesitan más, además para disminuir los costos de los programas de vacunación, como la fabricación en la región, perfeccionamiento de vacunas de segunda generación o ambas cosas.²

CONCLUSIONES

Las vacunas contra HPV disminuyen el impacto global de CaCu; actualmente se previene éste con DOC por Pap y tratamiento de HSIL o CIN 2/3 además de la prevención primaria. Al integrar programas de prevención primaria y secundaria se reduce aún más la incidencia en comparación con la DOC por Pap. La integración de la vacunación contra HPV en los programas de prevención de CaCu mejora los resultados. El vínculo entre la infección por HPV y CaCu, las interacciones entre la DOC y vacunación son complejas a pesar de la información actual. Existen considerables barreras para la implementación de programas de vacunación eficaces. El éxito de los programas de vacunación contra HPV requiere el respaldo completo de las autoridades de SP, médicos y población general. Mejorar la percepción del público y médicos acerca de HPV, CaCu y los beneficios de la vacunación es requisito indispensable. Otra barrera es el costo de las vacunas; sin embargo las prioridades en SP en competencia, al poner a disposición las vacunas para los países más pobres con mayores insuficiencias, requerirán que los fabricantes e instituciones donantes trabajen juntos para proveerlas a un costo accesible. Sólo a través de tales esfuerzos se podrá lograr el potencial real de las vacunas contra HPV, para convertir al CaCu en una enfermedad del pasado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Salud Pública Mex 2007;vol.49(1):322-324 Tanaka-Kido Jorge(Glaxo Smith Kline S:A: de C:V:
2. Wright TC, Bosch FX, Franco EL et al. Chapter 30 HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer; conclusions from a 2006 workshop of international experts. Vaccine 2006; 24 (Suppl 3): S251-261.
3. Vargas HVM. Virus del papiloma humano. Aspectos epidemiológicos, carcinogénicos, diagnósticos y terapéuticos. Ginec Obstet Mex 1996; 64: 411.
4. Cervix cancer screening. Lyons: International Agency for Research on Cancer, 2005.
5. Lazcano PE. Salud Pública Mex 2007 vol 49(1):32-34
6. Zur Hausen H. Viruses in human cancers. Science 1991; 254: 1176-273.
7. Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. J Natl Cancer Inst Monogr 2003; 31: 3-13.

8. Cuzick J, Mayrand MH, Ronco G, Snijders PJ, Wardle J. Chapter 10: New dimensions in cervical cancer screening. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl 3): S90-7.
9. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003; 157(3): 218-26.
10. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-27.
11. Muñoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissman L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl 3): S1-7.
12. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189(1): 12-9.
13. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 779-80.
14. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a metaanalysis. *Br J Cancer* 2003; 88(1): 63-73.
15. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2003; 88(1): 63-73.
16. Clavel C, Cucherousset J, Lorenzato M, Caudroy S, Nou JM, Nazeyrollas P et al. Negative human papillomavirus testing in normal smears selects a population at low risk for developing high-grade cervical lesions. *Br J Cancer* 2004; 90(9): 1803-8.
17. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, Adam DE, Lee SK, Kuypers JM et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis* 2005; 191(5): 731-8.
18. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scout DR et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(14): 1072-9.
19. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl 3): S42-51.
20. Brown DR, Show ML, Qadadri B, Neptuno N, Vargas M, Tu W et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *J Infect Dis* 2005; 191(2): 182-92.
21. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The Burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl 3): S11-25.
22. Yang BH, Bray FI, Parkin DM, Sellors JW, Zhang ZF. Cervical cancer as a priority for prevention in different world regions: an evaluation using years of life lost. *Int J Cancer* 2004; 109(3): 418-24.
23. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 89(1): 101-5.
24. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Harbin M, Pendville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; 367(9509): 489-98.
25. Lacey C, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl 3): S35-41.
26. Villa LL, Aula KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16 and 18. *Vaccine* 2006; 24 (27-28): 5571-83.
27. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomized control trial. *Lancet* 2006; 367(9518): 1247-55.
28. Mao C, Koutsky LA, Aula KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ et al. Efficacy of human papilloma-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 107(1): 18-27.
29. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuid A et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 young women: a randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9447): 1757-65.
30. Goldie SJ, Goldhaber-Fiebert JD, Garnett GP. Chapter 18 Public health policy for cervical cancer prevention: The role of decision science, economic evaluation, and mathematical modeling. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl 3): S155-63.
31. Garnett GP, Kim JJ, French K, Goldie SJ. Modelling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl 3): S155-63.
32. Goldie S, Kim J, Myers E. HPV vaccines, towards a new paradigm in cervical cancer prevention. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl 3): S164-70.
33. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Bur  RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338(7): 423-8.
34. Wright TC, Van Damme P, Schmitt HJ, Meheus A. HPV vaccine introduction in industrialized countries. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl 3): S122-31.
35. Dillner J. The serological response to papillomavirus. *Semin Cancer Biol* 1999; 9(6): 423-30.
36. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(11): 1915-23.
37. Batson A, Meheus F, Brooks S. Innovative financing mechanisms to accelerate the introduction of HPV vaccines in developing countries. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl 3): S219-25.
38. Franco E, Cuzick J, Hildesheim A, de Sanjose S. Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl 3): S171-7.