

Prevención y detección temprana del cáncer cervicouterino en la era de la vacuna contra el virus del papiloma humano

Una revisión para el médico general

Luz María Ángela Moreno Tetlacuilo^a, Pedro de Jesús Sobrevilla-Calvo^b



Foto: Alvimann

INTRODUCCIÓN

El cáncer cervicouterino (CACU) es una enfermedad de lenta evolución que se desarrolla como consecuencia de una infección persistente causada por algunos tipos oncogénicos del virus del papiloma humano (VPH) genital. El virus utiliza el epitelio escamoso para su síntesis e integración celular, y gradualmente produce lesiones epiteliales de bajo o alto grado en la unión escamocolumnar del cuello uterino (displasias), algunas de las cuales sufren transformación neoplásica y evolucionan hacia CACU en un lapso de 20 a 30 años.¹

El CACU es un importante problema de salud pública en México y en países menos desarrollados, donde se registra el mayor peso de la enfermedad y es una de las principales causas de pérdida de años saludables. En el ámbito mundial produce el segundo tipo de cáncer más frecuente en las mujeres después del cáncer de mama.¹⁻⁵ En México es el cáncer más frecuente en mujeres mayores de 25 años. En cuanto a la mortalidad, aunque se observa una tendencia significativamente descendente de un 30.6% en el período 1980-2004, sigue siendo un importante problema de salud pública. La mayor tasa de mortalidad se presenta en el grupo de 75 y más con una tasa de 71.5 por 100,000 mujeres, seguida del

grupo de 70-74 con una tasa de 46.2. Se estima que cada día ocurren 12 muertes por esta causa, por lo que su estudio es prioritario.⁶

En este trabajo se revisa lo relacionado sobre las vacunas contra el VPH, se presentan las limitaciones y pendientes por estudiar e investigar, y finalmente, se plantean las conclusiones.

LAS VACUNAS CONTRA EL VPH

El descubrimiento del VPH como causante del CACU ha llevado a la búsqueda de vacunas que puedan prevenir la adquisición de la enfermedad o para detener su evolución. Actualmente se trabaja intensamente en el desarrollo de 2 tipos de vacunas, profilácticas y terapéuticas; las primeras tienen como objetivo proteger contra la infección por VPH mediante la producción de anticuerpos neutralizantes en personas libres de infección, idealmente, deben tener la capacidad de prevenir infecciones y reinfecciones a través de la generación de una adecuada respuesta inmune en el sitio y en el momento apro-

^aDepartamento de Salud Pública. Facultad de Medicina. UNAM.

^bMédico Cirujano, Especialista en Oncología y Hematología. Hospital Ángeles del Pedregal. México, D.F.

Solicitud de sobreiros luztetla@hotmail.com

piado.⁷ Además, su meta principal de salud pública es reducir la incidencia de CACU y de lesiones precursoras; además, las metas secundarias son reducir la incidencia de otros cánceres asociados al VPH y otras condiciones benignas también causadas por el virus.⁴

Las vacunas terapéuticas tienen como propósito promover la regresión de los tumores inducidos por diferentes tipos de VPH y la eliminación de enfermedad residual después del tratamiento de lesiones intraepiteliales de alto grado o de cáncer invasor; buscan la eliminación de las células infectadas que expresen constitutivamente los oncogenes *E6* o *E7*. El mecanismo consiste en estimular la respuesta del sistema inmune contra estos 2 oncogenes, que se ha observado, son retenidos y se expresan de manera constitutiva en la mayoría de los tumores cervicales. Se han desarrollado varias de estas vacunas especialmente contra el VPH 16 y 18, algunas de ellas ya han sido probadas en ensayos clínicos (fases I y II), sin embargo, los resultados todavía no son contundentes.

En cambio las vacunas profilácticas han alcanzado un alto grado de desarrollo, la investigación se ha centrado en la producción de una vacuna bivalente contra VPH 16/18, una vacuna monovalente contra VPH 16 y otra tetravalente contra VPH 16, 18, 6 y 11. Ésta última previene el CACU causado por VPH 16/18 y neoplasias intraepiteliales vaginales y vulvares, así como verrugas anogenitales.

La producción de vacunas profilácticas se basa en el descubrimiento de que la expresión de la proteína viral tardía L1 sola o en combinación con la proteína L2 da lugar a la formación de estructuras semejantes a los viriones infectivos denominadas “partículas semejantes a virus” (VLP por sus siglas en inglés: *virus-like particles*). Estas partículas forman cápsides vacías con características altamente inmunogénicas e inocuas porque no contienen ningún material genético viral, pero, sí son capaces de inducir la producción de anticuerpos neutralizantes en contra de las proteínas de la cápside del virus y de prevenir infecciones producidas por diversos tipos específicos del VPH, de este modo, las vacunas profilácticas actualmente desarrolladas han utilizado estas VLP en conjunción con una sustancia adyuvan-

te.⁷ Una limitante de las vacunas es que cada tipo de VPH presenta un serotipo específico lo que hace necesario desarrollar vacunas específicas para cada uno de ellos.

Antes de liberar las vacunas profilácticas al mercado se realizaron diversos ensayos clínicos para verificar su eficacia. Los resultados después de 18 y 27 meses de seguimiento, mostraron su efectividad para prevenir tanto la infección incidente (91.2%) como persistente (100%) causada VPH 16/18, y para la prevención de la neoplasia intraepitelial cervical asociada, la prevención de lesiones escamosas intraepiteliales de alto y bajo grado (NIC 2 o 3 y NIC 1) en un 93% y para lesiones de células escamosas atípicas de significancia indeterminada (ASCUS).⁸

La efectividad de la vacuna para generar respuesta inmune también fue probada, 99.7% de las mujeres se volvieron seropositivas en 100% para VPH 16, y 99.7% para VPH 18.⁸ Después de 4.5 años de seguimiento se mantuvo más de 98% de seropositividad contra VPH 16 y 18, se observó una eficacia significativa de la vacuna contra 96.9% de infecciones incidentes y de 100% contra lesiones neoplásicas intraepiteliales del cervix a los 47.7 meses de seguimiento.⁹ En cuanto a la inmunogenicidad se ha observado de manera consistente que el pico de la respuesta a la vacunación es de 100 a 200 veces superior a los títulos de anticuerpos alcanzados por la infección natural para las vacunas, tanto para VPH 16 como para VPH 18. Por otro lado, se observó que las mujeres inmunizadas con la vacuna bivalente permanecen seropositivas para VPH 16 y 18 después de 6.4 años de seguimiento.⁸

Respecto a la vacuna tetravalente la seropositividad permanece después de 5 años para VPH 16; en el caso del VPH 18, la respuesta inicial fue menor a la provocada por VPH 16 y los niveles de anticuerpos descendieron casi a los niveles alcanzados por la infección natural entre los 18-60 meses después de la vacunación; a los 3 años de seguimiento 75% de las personas vacunadas permanecieron seropositivas, porcentaje que descendió a 65% a los 5 años.¹¹

En relación con la edad de la vacunación, se ha observado que las concentraciones de anticuerpos neutralizantes desarrollados después de la vacuna-

ción son mayores en las niñas de entre 10-15 años que las que se observan entre los 16-23 años.¹⁰ En el caso de la vacuna bivalente, los niveles de anticuerpos contra VPH 16/18 en las niñas de 10-14 años duplica los niveles registrados en las jóvenes de 15-25 medidos un mes después de la tercera dosis. Por ello se considera que los programas de vacunación que se enfoquen hacia adolescentes serán muy eficientes en la reducción del riesgo de desarrollar CACU.

En cuanto a la eficacia, se ha demostrado que todas las vacunas profilácticas contra el VPH, tanto la bivalente contra VPH 16/18, monovalente VPH 16 y la tetravalente VPH 6/11/16/18, son altamente eficaces [100% (95%, IC 92.9-100)] para prevenir las infecciones por los tipos de VPH específicos incluidos en las vacunas, y para prevenir lesiones precancerosas de alto y bajo grado (NIC 2/3 y adenocarcinoma *in situ* (AIS) en el grupo apegado a protocolo, que incluye, mujeres de entre 15 y 25 años de edad, que al momento de la vacunación fueron seronegativas, negativas al ADN-VPH, que no presentaron anomalías previas en la prueba de PAP y que recibieron 3 dosis de la vacuna.^{3,5,10}

Además, la revisión sistemática realizada por Rambout et al que incluyó 6 estudios, con una población total de 40,323 mujeres de 15-25 años, en su mayoría blancas (55-77%), y en menor proporción mujeres de origen hispano, asiáticas y negras, encontró que todas las investigaciones mostraron un efecto protector de las vacunas, Peto *odds ratio*^{*} de 0.14 (IC 95%, igual a 0.43-0.63), sin embargo, a los 12 meses este efecto fue más eficaz para prevenir lesiones de bajo grado en el grupo apegado a protocolo [Peto *odds ratio* de 0.12 (IC, 95% 0.03-0.46)] comparado con el de intención a tratar [0.26 (IC 95%, 0.16-0.41)]. En cuanto a las lesiones de genitales externos también mostró que la vacuna tetravalente es más eficaz en el grupo apegado a protocolo [Peto *odds ratio* 0.13 (IC 95%, 0.22-0.43)] que en el grupo de intención a tratar [Peto *odds ratio* 0.30 (IC 95%, 0.22-0.43)].³

Por otro lado, en mujeres sin antecedentes de in-

fección por los tipos de VPH relacionados en la vacuna, ésta demostró una alta eficacia para prevenir infecciones persistentes. Sin embargo, estos datos deben tomarse con reserva debido a que el seguimiento no ha sido suficientemente largo para evaluar entre la regresión de las lesiones y la evolución de las mismas hacia lesiones precancerosas.³

Además, los estudios fase III también han mostrado la eficacia de la vacuna para lesiones de alto grado (NIC 2/3) y AIS^{3,10}, así como una reducción sustantiva en la incidencia de lesiones genitales externas (verrugas anogenitales y lesiones intraepiteliales vulvares o vaginales).³ Sin embargo, el tiempo de seguimiento es corto (5.5 años el más largo), por lo tanto los resultados que aporten los ensayos clínicos Fase IV que incluirán poblaciones grandes y más cercanos a la realidad serán decisivos para confirmar la eficacia de la vacuna a largo plazo.^{3,10}

En cuanto a la protección cruzada, Harper considera que el tamaño de la muestra y los estudios realizados a la fecha representan limitaciones para evaluar la protección cruzada de manera consistente, sin embargo, es importante mencionar que dentro de estas limitaciones se ha observado que la vacuna bivalente desarrolla protección cruzada contra los tipos filogenéticamente asociados a los VPH 16/18 (31 y 45) en infecciones persistentes de 6 y 12 meses.⁴ Además, se ha observado que la vacuna tetravalente ha desarrollado este tipo de protección contra los grupos de tipos relacionados con VPH 16 en infecciones persistentes de 6 meses y en enfermedad NIC; pero, no protege contra enfermedades o patologías relacionadas con VPH 45. Nuevamente el tiempo de seguimiento es corto.

Limitaciones

Según Rambout et al, aún no hay evidencia de que las vacunas profilácticas contra el VPH 16/18 disminuyan la incidencia o la mortalidad por del CACU, sólo existen inferencias realizadas a partir de los hallazgos acerca de los desenlaces encontrados en los estudios realizados, que además, incluyen sólo a mujeres de entre 15-25 años, principalmente blancas, sanas y universitarias. Por lo tanto, se requiere verificar la eficacia de la vacuna en poblaciones más representativas de hombres y mujeres. Además, es necesario considerar

* Peto odds ratio < 1 sugiere una menor presencia de eventos en el grupo de mujeres vacunadas en comparación con el grupo control (Rambout, 2007).

las posibles implicaciones de vacunar sólo contra 2 cepas oncogénicas de VPH, así como la duración de la eficacia de estas vacunas.³

Otra de las limitaciones señaladas para estos estudios es que menos de la mitad de las participantes incluidas en la aleatorización inicial concluyeron el seguimiento completo. Además de que hasta 35% de las participantes fueron excluidas de algunos de los análisis. Es por tanto, según Rambout et al, difícil preservar los beneficios de la aleatorización si se toma en consideración la magnitud de las participantes no contabilizadas.³

Se ha demostrado que las vacunas profilácticas contra VPH 16/18 presentan una alta probabilidad de prevenir la incidencia de AIS causado por VPH 16/18,¹⁰ lo que será de gran beneficio en países desarrollados, sin embargo, según Rambout, el beneficio de la vacuna en países menos desarrollados será más evidente si la disminución de las lesiones intraepiteliales cervicales se refleja en una menor incidencia de cáncer cervical invasor.³

La vacuna tetravalente

Como ya se mencionó, la FDA aprobó la licencia de la vacuna tetravalente contra VPH 6, 11, 16, 18, autorizó su venta en el mercado en Estados Unidos y ha obtenido la licencia en otros países. Esta vacuna además de prevenir el CACU y las lesiones precursoras a éste causadas por VPH 16 y 18, también previene las lesiones precursoras de cáncer vaginal y vulvar, así como, verrugas anogenitales. Los ensayos clínicos fase III mostraron una efectividad de 100% para VPH 16/18 (77.5, IC 75-100%) en mujeres que no han sido infectadas previamente por estos tipos de VPH; pero no existen evidencias de que la vacuna brinde protección cuando ya existe infección.^{2,5,10,11} Otro ensayo clínico que tuvo un seguimiento de 1.5 años después de la tercera dosis reportó una eficacia de 100% para prevenir verrugas genitales, neoplasias intraepiteliales vulvares, vaginales y cervicales de cualquier grado relacionadas a VPH 6,11,16 y 18 (IC 97.5%, 88% to 100%).² También se ha observado una reducción del 89% de infecciones persistentes causadas por estos 4 tipos de VPH en mujeres que recibieron cuando menos una dosis de la vacuna.⁴

La FDA autorizó la licencia para su uso en mujeres de 11-26 años con base en ensayos clínicos que han mostrado que la vacuna es segura e inmunogénica en esta etapa de la vida, idealmente debe administrarse antes de la exposición a cualquiera de los tipos de VPH relacionados con la vacuna, por ello se recomienda aplicarla antes de que inicie la vida sexual activa. En general se recomienda aplicarla de rutina entre los 11-12 años, pero puede aplicarse desde los 9 años y se recomienda un esquema de actualización entre los 13-26 años a quienes no han sido vacunadas o han recibido un esquema incompleto.^{2,11} No ha sido autorizada para su aplicación a mujeres menores de 9 años ni mayores de 26 y tampoco en hombres.¹¹ Sin embargo, existen algunas diferencias en las recomendaciones emitidas por diferentes organizaciones (**tabla 1**).

Dosis y administración

La vacuna contiene 20 µg de VPH 6 y 18, así como 40 µg de VPH 11 y 16. Antes de su aplicación debe agitarse bien, se aplican 5 ml vía intramuscular, preferentemente en el músculo deltoides; la segunda y la tercera dosis se administran a los 2 y 6 meses después de la primera. El intervalo mínimo entre la primera y la segunda dosis es de 4 semanas y entre la segunda y la tercera dosis es de 12 semanas. En el caso de que se administre una dosis inadecuada o en un tiempo menor al recomendado, la vacuna debe aplicarse nuevamente.¹¹

Si se interrumpe el esquema de vacunación, no es necesario reiniciarlo; cuando esto ocurre después de la primera dosis, la segunda debe aplicarse lo antes posible y dejar pasar un intervalo de al menos 12 semanas entre la segunda y la tercera. Si sólo falta la tercera dosis, ésta debe aplicarse tan pronto como sea posible.¹¹

Además, se ha observado que existe gran dificultad para aplicar las vacunas en el grupo de 11-12 años, porque usualmente no se programa una revisión médica de rutina y es necesario desarrollar estrategias encaminadas a facilitar la vacunación en las niñas de este grupo etario, para ello diversas asociaciones médicas, tales como la ACIP, la American Medical Association, American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Practice,

Tabla 1. Recomendaciones para la aplicación de la vacuna tetravalente

Indicaciones	Society of Gynecologic Oncologist, Vaccine Education Resource Panel ^a	American Cancer Society (ACS) ^b	Federal Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ^c	OMS ^d
Edad	9-26 años. Con PAP anormal o dudoso, que presenten verrugas genitales o resultados positivos para VPH de alto riesgo (HC2). La vacuna protege contra tipos de VPH todavía no adquiridos en el momento de la vacunación	1. De rutina a niñas de 11-12 años 2. Puede iniciar a los 9 años 3. De los 13 a 18 años. Esquemas de actualización 4. De los 19-26 años. No hay información a favor o en contra para su aplicación universal. Ésta debe basarse en una discusión informada médico-paciente según: antecedentes de exposición al VPH y el beneficio potencial de la vacuna. Las mujeres que no han IVSA recibirán beneficio total. Las mujeres sexualmente activas pueden elegir vacunarse según su historia sexual y advertencia de un menor beneficio	1. Antes de IVSA 2. Entre los 9-12 años. Puede aplicarse desde los 9 años 2. Aplicación de rutina de 11-12 años 3. 13-26 años. Esquema de actualización. Ante ausencia de vacunación, o esquema incompleto 4. Beneficio completo si no han IVSA 5. Si han IVSA Tendrán menor beneficio si han sido infectadas por alguno de los 4 virus relacionados con la vacuna 6. Protección contra las infecciones no adquiridas 7. No existe licencia para su administración antes de 9 años ni después de 26. Tampoco en hombres	Aplicar antes de IVSA Edad de inicio: 9 años Esquema de actualización: hasta 25 años
Embarazo	Evitarlo en lo posible dentro de los 30 días posteriores a la vacunación. Puede asociarse a un ligero incremento en el riesgo de anomalías congénitas	-	Contraindicada. Si ocurre embarazo después de aplicar una dosis el esquema debe completarse hasta el término del embarazo	-
Lactancia	Aceptable. Puede incrementarse el riesgo de enfermedades respiratorias en lactantes amamantados dentro de los 30 días posteriores a la vacunación materna	-	Se puede administrar la vacuna Las alteraciones observadas entre 1.8-3.4% de los niños no se atribuyen a la vacuna	-
Hipersensibilidad o alergia	Valoración cuidadosa en mujeres con antecedentes de hipersensibilidad o reacción alérgica severa a levaduras	-	Contraindicada en personas con antecedentes recientes de hipersensibilidad a las levaduras o cualquier componente de la vacuna	-
Enfermedad aguda moderada o severa	Esperar hasta que la enfermedad desaparezca	-	Enfermedad leve. Puede administrarse Moderada o severa. Esperar	-

IVSA: iniciar vida sexual activa; PAP: papanicolaou; VPH: virus del papiloma humano.

^aSociety of Gynecologic Oncologists Education Resource Panel. Gynecologic Oncology. 2006;102:552-562.

^bSaslow. CA Cancer. J Clin. 2007;57:7-28.

^cMarkowitz Lauri E. CDC. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2007;56(March):RR-2.

^dPollack E. Amy: Bulletin of the World Health Organization. 2007;85:57-6.

y la Society of Adolescent Medicine, recomiendan programar una consulta médica entre los 11 y 12 años, para revisión y aplicación de varias vacunas (entre ellas la del VPH).

Duración de la inmunidad y eficacia

De acuerdo con la American Cancer Society (ACS) hay poca información sobre la duración de la inmunidad inducida por la vacuna. Aún se requiere de estudios longitudinales fase III-IV de largo plazo que evalúen las infecciones producidas por los tipos específicos de VPH genital en las mujeres vacunadas, para identificar la potencial disminución de la inmunidad y evaluar si se requiere revacunar.² Por el momento sólo existen modelos matemáticos según los cuales será necesario aplicar un refuerzo 15 años después de completar el esquema básico.¹²

Los datos obtenidos a través de diversos ensayos clínicos controlados y aleatorizados han mostrado que la vacuna tetravalente tiene una eficacia de 100% para prevenir lesiones persistentes y CIN 2/3 relacionadas con VPH 16 y 18 después de 4.5 años de seguimiento (en promedio) en sujetos que se adhirieron estrictamente al protocolo. También han mostrado que la vacuna tiene una eficacia de 100% (97.5%, IC 88 a 100%) para prevenir lesiones genitales externas, incluyendo, verrugas y lesiones neoplásicas vulvares y vaginales (VIN/VaIN) de cualquier grado relacionadas con VPH 6/11/16/18, esto a año y medio de seguimiento después de la aplicación de la tercera dosis.^{2,5,11} También se ha demostrado que la vacuna ofrece protección por al menos 5 años sin disminución de su eficacia.¹¹ Además, se ha observado 100% de seroconversión hacia los 4 tipos de VPH incluidos en la vacuna, después de 2 años de seguimiento.⁵

También se ha reportado una reducción de 44% (IC 95%, 31-55) en la incidencia y la prevalencia de NIC 2/3 o AIS relacionados con VPH 16/18 en la población con intención a tratar (ITT), que incluyó mujeres sin importar los hallazgos en su DNA, ni su estatus serológico o presencia de NIC al momento de la vacunación. Además, se observó que en este grupo la vacuna, aparentemente, no tuvo ninguna influencia en la evolución de las lesiones cervicales relacionadas con VPH 16/18 ya presen-

tes al momento de efectuarse la aleatorización, es decir, que no se observó un efecto curativo de la vacuna^{5,10} ni tampoco promueve la depuración del epitelio ya infectado con VPH 16/18.

Es importante mencionar que cuando menos en uno de los estudios en que se realizó un análisis combinado de 4 estudios aleatorizados se encontró que en todos los grupos estudiados (apegado a protocolo, grupo sin restricciones e ITT) la eficacia más baja se presentó en el de mujeres latinoamericanas.¹⁰

En cuanto a la duración de los anticuerpos inducidos por la vacuna, se ha observado que éstos declinan después de la tercera dosis pero se estabilizan hacia los 24 meses, además, la titulación de anticuerpos a los 36 meses, reportó tasas de seropositividad de 94, 96, 100 y 72% para VPH 6, 11, 16 y 18, respectivamente. También se ha constatado que la revacunación produce una elevación de los títulos de anticuerpos consistentes con la existencia de una de memoria inmunológica.¹¹

Reacciones secundarias

Según su localización, las reacciones secundarias a la vacuna pueden ser de orden local (en el sitio de la inyección) o sistémico, así como leves o graves según la intensidad de la reacción. Dentro de las reacciones localizadas en el sitio de la inyección se ha reportado presencia de dolor en el 83.9% de las personas vacunadas, seguido de inflamación y eritema, la mayoría de las molestias fueron leves o moderadas.^{2,4}

Las reacciones sistémicas más frecuentes han sido cefalea,^{2,4} fiebre (37.8-38.9) y náusea, su presencia fue similar en el grupo de estudio (11.4%) y el de control (9.6%). La fiebre se presentó en el 1.5% que recibió la vacuna y 1.1% del grupo que recibió el placebo.^{1,2} También se han reportado frecuentemente mialgias y fatiga, así como molestias gastrointestinales y prurito en aproximadamente 15% de las mujeres.³

Entre las reacciones graves relacionadas con la vacuna se han reportado broncoespasmo, gastroenteritis, cefalea con hipertensión, hemorragia vaginal y limitación del movimiento en el sitio de la inyección, su frecuencia ha sido menor al 0.1%.^{2,3,11} Sin embargo, todavía se requiere de más estudios para identificar las posibles reacciones secundarias.

Impacto de la vacuna

Tomando en consideración el período de latencia tan largo desde que inicia la infección hasta el desarrollo del CACU, todavía pasarán muchos años antes que pueda observarse una disminución en la incidencia de la enfermedad y en las tasas de mortalidad en la población vacunada. Es por esto, que ahora sólo se cuenta con las proyecciones realizadas a partir de diversos modelos matemáticos utilizados para inferir los posibles beneficios de la vacuna. Todos estos modelos concuerdan en que una vacuna específica contra el VPH disminuirá pero no eliminará el riesgo de CACU.² Por otro lado, según los modelos de Markov, se ha calculado que si la vacunación ocurre en una cohorte completa de mujeres a los 12 años, se podría reducir el riesgo de por vida de padecer CACU entre un 20-66%, dependiendo de la eficacia de la vacuna y del tiempo que dure la protección de la misma. Además, se esperaría una disminución en la presencia de anomalías en el PAP, así como en las lesiones neoplásicas precursoras, por ejemplo, se proyecta una disminución de 21% en la incidencia de lesiones precursoras de bajo grado en toda la vida de una cohorte de mujeres vacunadas a los 12 años.¹¹

También se considera que el impacto de la vacuna en las tasas de CACU dependerá de varios factores, entre ellos se señalan los siguientes: 1) el grado en que se alcance la cobertura de la población en riesgo, 2) el número de tipos de VPH que se incluyan en las vacunas, 3) la duración de la protección de la vacuna y 4) la medida en que la población y la comunidad médica sigan los lineamientos de tamizaje.²

Se considera que la implementación exitosa de programas efectivos de vacunación a nivel global, representa una gran oportunidad para prevenir millones de muertes, así como la reducción del peso de la enfermedad a nivel global. Según Saslow, la instalación de programas universales de vacunación dependerá de diversos factores, entre ellos se señalan un costo accesible de la vacuna, el patrón epidemiológico de la distribución del VPH, el ambiente socio-cultural, así como la capacidad logística y el compromiso de las organizaciones de salud tanto nacionales como internacionales.²

¿Las mujeres vacunadas están exentas del papanicolaou?

Existe un acuerdo generalizado de que todas las mujeres vacunadas y las no vacunadas deben continuar con el esquema de detección temprana del CACU, ya sea mediante la prueba de Papanicolaou (PAP), la citología basada en medio líquido o detección del VPH como adyuvante de la citología. Esto tomando en consideración que la vacuna sólo protege contra los tipos de VPH causantes de aproximadamente el 70% de los casos de CACU y que por lo tanto pueden ser infectadas por otros tipos de VPH carcinogénicos para los que no otorga protección. Es por demás decir que quienes eran sexualmente activas al momento de ser vacunadas deben, con más razón, continuar con las pruebas de detección oportuna periódicamente según lo indicado (**tabla 2**). Por lo tanto, es muy importante que los médicos que administran la vacuna expliquen a las mujeres que la reciben la importancia de continuar con el PAP y otras pruebas de detección temprana.^{2,4,5,10-13}

Es de tomar en cuenta que una relajación en las medidas ya establecidas para el control del CACU puede tener como resultado un incremento potencial en las tasas de incidencia de la enfermedad. Los programas de detección oportuna deben continuar, pues existe la posibilidad de que los beneficios de la vacuna puedan desviarse si las mujeres vacunadas adquieren un falso sentido de protección que resulte en una disminución en el cumplimiento de las recomendaciones para la detección temprana de la enfermedad. Además, será necesario mantener los programas para proteger a las mujeres que no fueron vacunadas o que ya presentaban infección por algún tipo de VPH antes de ser vacunadas.

Las recomendaciones para el manejo de las pruebas positivas, de acuerdo a la Society of Gynecologic Oncologist, son: las mujeres con una citología normal y VPH DNA positivo deben someterse a 2 pruebas en los 6-12 meses siguientes y posteriormente deben ser evaluadas por colposcopia si el PAP se torna anormal (células escamosas atípicas de significado indeterminado [ASCUS] o lesiones más severas) o si la positividad para el VPH-DNA persiste positivo. Si el VPH es negativo y el PAP reporta ASCUS deben ser reevaluadas en un año. La colposcopia es

Tabla 2. Guías para la aplicación de las pruebas de detección oportuna^a

Guías	ACS ^a	ACOG ^b	USPSTF ^c	NOM ^d
Cuándo iniciar	Aproximadamente 3 años después de IVSA con penetración vaginal. Sin rebasar los 21 años de edad	Aproximadamente 3 años después IVSA con penetración vaginal. Sin rebasar los 21 años de edad	Tres años después de la primera relación sexual. Sin rebasar los 21 años de edad	25-64 años
Intervalos. Prueba de Papanicolaou para < 30 años	Anualmente Cada 2 años para PAP en base-liquida	Anualmente	Anualmente	Anualmente y cada 3 años después de 2 pruebas negativas consecutivas anuales
Intervalos. Prueba de Papanicolaou de 30 años en adelante	Cada 2-3 años después de 3 citologías negativas consecutivas	Cada 2-3 años después de 3 citologías consecutivas negativas	Cada 3 años, si existen 2 o 3 citologías previas normales	Anualmente Cada 3 años después de 2 tomas consecutivas anuales negativas
Citología basada en medio liquido	Cada 2 años Cada 2-3 años a partir de los 30 años de edad después de 3 citologías negativas	Anualmente antes de los 30 años Cada 2-3 años a partir de los 30 años de edad, después de 3 citologías negativas	-	-
Detección de HC2 VPH adyuvante de la citología	Cada 3 años a partir de los 30 años en conjunción con la citología. Si la prueba es negativa para VPH. Citología negativa	Cada 3 años si la prueba es negativa para VPH. Citología negativa	No hay evidencias suficientes en contra o favor para recomendar la detección de VPH	-
Cuando detener la citología	De 70 años en adelante, en presencia de 3 citologías consecutivas normales y ausencia de resultados anormales en 10 años	No hay evidencias concluyentes para fijar un límite superior de edad para el cribado	De 65 años y + en presencia de citología reciente normal y confiable	-

IVSA: iniciar vida sexual activa; PAP: papanicolaou; VPH: virus del papiloma humano.

^aAmerican Cancer Society¹.

^bAmerican College of obstetrician an gynecologist.

^cUS preventive Services Task Force.

^dModificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994.

indicada a las mujeres con VPH positivo, con PAP que reporta ASCUS o cualquier grado de lesiones escamosas intraepiteliales independiente de los resultados del VPH-DNA.⁴

Limitaciones de la vacuna

Algunas de las limitaciones que presentan las vacunas hasta hoy desarrolladas (tetraivalente y bivalente) son: 1) no protegen contra todos los VPH carcinogénicos, 2) no tratan los casos prevalentes existentes, 3) se desconoce la duración de su protección, 4) otra limitante es el costo de la vacuna para el esquema primario de vacunación y la posible revacunación, en caso de ser necesaria, esto limitará el acceso de las mujeres sin seguridad social o con marginación social, 5) el esquema primario de 3 dosis de vacuna

probablemente no se cumpla en poblaciones con difícil seguimiento, tales como poblaciones migrantes, no aseguradas o marginadas, 6) la información existente para evaluar los beneficios de la vacuna en mujeres entre 19-26 años es escasa y con seguimiento de corta duración;² además no hay información poblacional disponible sobre mujeres con más de 2 parejas sexuales.^{2,3,10} Lo expuesto muestra los huecos que todavía existen en el conocimiento sobre las vacunas del VPH y que por lo tanto muestran la necesidad de seguir investigando.

LO QUE QUEDA POR HACER

Aún quedan muchas preguntas por resolver, especialmente con relación a la aplicación de la vacuna en la población general debido a que las condicio-

nes difieren de las que se tienen en ensayos controlados. Entre los pendientes que se han señalado se encuentran los siguientes:

En cuanto a los esquemas de vacunación, falta evaluar otros alternativos que reduzcan el costo y favorezcan la ampliación de la cobertura. También será pertinente averiguar el nivel de protección que se alcanza con 2 e incluso con la administración de una dosis. Otra duda es si la administración de 2 dosis con un intervalo de 12 meses entre cada una logrará aumentar el apego con suficiente efectividad en poblaciones con características de gran movilidad, como las migrantes.²

Por otro lado, tanto la vacuna tetravalente como la bivalente no han sido probadas en poblaciones con alto grado de desnutrición (como África), ni con VIH u otras enfermedades infecciosas que comprometan severamente la respuesta inmune, por lo tanto se carece de información al respecto.¹¹

Otro aspecto importante es lo referente a la probabilidad de encontrar inmunidad cruzada con otros tipos de VPH, de hecho, se ha observado reacción cruzada de la vacuna tetravalente con VPH 31 y 45. De la misma manera la vacuna bivalente ha mostrado un alto nivel de protección contra infecciones producidas por VPH 45 y un nivel moderado para VPH 31 y 13, estos 3 tipos de VPH de manera conjunta causan el 10% de los casos totales de CACU.^{4,11} Sin embargo aun faltan más investigaciones para evaluar este aspecto.

Por otro lado es necesario implementar programas de investigación y evaluación que aporten información acerca de: 1) la inmunidad inducida por la vacuna a largo plazo, 2) la seguridad de la administración de la vacuna durante el embarazo y de manera simultánea con otras vacunas aplicadas en la adolescencia, 3) el registro y seguimiento para evaluar la cobertura, 4) encuestas a nivel poblacional para evaluar la efectividad de la vacuna en cuanto a la reducción de la enfermedad de acuerdo con desenlace esperado, 5) información poblacional sobre las modificaciones en la prevalencia específica de las lesiones tanto malignas como benignas producidas por los diferentes tipos de VPH genital, 6) información cuantitativa y cualitativa sobre la aceptación de la vacuna y su impacto en

el compartimiento sexual, 7) la medición del impacto en la citología y su eficiencia para detectar el comportamiento del VPH, será importante medir el valor predictivo positivo y negativo de la prueba, así como la actitud de las mujeres hacia el PAP, y de los proveedores en cuanto su recomendación a las mujeres para hacerse esta prueba.^{2,11}

LA VACUNACIÓN EN HOMBRES

Hasta el momento se desconoce la efectividad de la vacuna en el sexo masculino. Actualmente se están realizando ensayos clínicos con la vacuna tetravalente en jóvenes entre 9-15 años. Si la vacuna resulta ser eficaz en hombres, entonces ésta podría recomendarse para prevenir, papilomas anogenital en hombres, y de manera indirecta, infecciones, neoplasias y papilomatosis anogenitales en mujeres y sus parejas sexuales.

CONOCIMIENTO SOBRE LA VACUNA

En lo que a la prevención del CACU se refiere, Pollack considera que los encargados de convocar a la comunidad son quienes conocen la enfermedad y comprenden su peso tanto social como poblacional. Sin embargo, uno de los problemas que se presenta es el poco conocimiento que sobre el VPH y el CACU tienen tanto los hombres como las mujeres e incluso los profesionales de la salud, lo cual ha sido evidenciado por diversas investigaciones.^{2,14}

Por otro lado, es necesario tomar en cuenta que debido a que la transmisión del VPH está muy ligado a la sexualidad, la planeación de la información debe tomar en cuenta los aspectos culturales de la población para evitar el rechazo a la vacuna, sobre todo si se toma en consideración que ésta se aplicará a las adolescentes. Por otro lado, se ha observado que cuando los padres comprenden los beneficios de la vacunación, su aprehensión para discutir la salud sexual de sus hijas o sobre la posibilidad de que ellas sean o puedan ser sexualmente activas se supera.¹⁴

Un elemento más de tomar en cuenta es que para disminuir la transmisión del VPH es necesario informar sobre el CACU a los hombres adultos y jóvenes también, pues esto tiene un impacto en la voluntad o habilidad de sus parejas para acceder

a los programas de prevención. Además, un programa amplio e incluyente de vacunación contra VPH tiene la oportunidad de ofrecer educación sexual y salud reproductiva de manera más amplia a nivel comunitario.¹⁴

SERVICIOS DE SALUD

Actualmente existen ya algunos programas de salud reproductiva para adolescentes, su objetivo es dar consejería sobre salud sexual enfocada hacia la prevención del embarazo e ITS incluyendo VIH/SIDA, se recomienda agregar lo referente a la prevención de la infección por VPH.¹⁴

CONCLUSIONES

Indudablemente el desarrollo de las vacunas para prevenir la infección genital por VPH y consecuentemente el CACU representan un gran avance para la prevención primaria de este importante problema de salud pública. Sin embargo, es necesario tomar en cuenta las limitaciones que todavía enfrenta el conocimiento sobre la vacuna debido al corto tiempo de seguimiento y a que aún se desconoce su comportamiento en población abierta, pues como se sabe, la eficiencia de la vacuna puede disminuir al aplicarse a poblaciones reales.

Un aspecto que merece especial consideración es la necesidad de reforzar y mejorar la organización de los programas de tamizaje, pues la vacuna por sí sola no podrá prevenir todos los casos de CACU, por lo tanto, el PAP es indispensable para todas las mujeres, estén o no vacunadas. Es por ello una imperiosa necesidad hacer un esfuerzo especial para lograr que todas las mujeres acudan a hacerse el PAP, pues se sabe que la baja utilización de los servicios se debe en parte a la resistencia que muchas de ellas tienen para hacerse la citología. Tal resistencia tiene cierta relación con las normas socioculturales que rigen las relaciones de género, el cuerpo y la sexualidad, hasta el momento estos aspectos no han sido considerados en los programas de prevención, sin embargo es necesario hacerlo, porque estos factores también serán determinantes para la aceptación de la vacuna. Desde luego los servicios de salud también tendrán que mejorar. ●

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wagoner SE. Cervical Cancer. *Lancet*. 2003;361:2217-25.
2. Saslow D, Philip E, Castle J, et al. American Cancer Society guideline for human papillomavirus (VPH) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J clin*. 2007;57:7-28.
3. Rambout L, Hopkins L, Hutton Brian, et al. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of a randomised controlled trials. *CMAJ*. 2007;177(5):469-79.
4. Society of Gynecologic Oncologists Education Resource Panel. Cervical cancer prevention in the era of prophylactic vaccines: A preview for gynecologic oncologists. *Gynecologic Oncology*. 2006;102:552-62.
5. The Future II Study Group. Quadrivalent Vaccine against Human Papilloma Virus to prevent High-Grade Cervical Lesions. *N Engl J Med*. 2007;356:1915-27.
6. Tovar Guzmán VJ, Ortiz Contreras F, Jiménez Gauna FR, et al. Panorama epidemiológico de la mortalidad por cáncer cervicouterino en México (1980-2004). *Rev Fac Med UNAM*. 2008;51(2):47-51.
7. García-Carrancá A. Vaccines against human papillomavirus and perspectives for the prevention and control of cervical cancer. *Salud Publica Mex*. 2003;45 (Supl 3):S437-S442.
8. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. Efficacy of bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:1757-65.
9. Harper D, Franco EL, Wheeler CM, et al. Vaccine Study Group. 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.
10. The Future II Study Group. Effect of 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 randomised clinical trials. *Lancet*. 2007;369:1861-68.
11. Markowitz LE, Eileen FD, Mona S, et al. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *CDC. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2007;56(March):RR-2.
12. Gutiérrez-Delgado C, Báez-Mendoza C, González-Pier E, et al. Relación costo-efectividad de las intervenciones preventivas contra el cáncer cervical en mujeres mexicanas. *Salud Publica Mex*. 2008;50:107-18.
13. Tejeda D, Velasco Serrano F, Gómez Pastrana N. Cáncer del cuello uterino. Estado actual de las vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH). *Oncología*. 2007;30(2):42-59.
14. Pollack EA, Balkin M, Edouard L, et al. Ensuring access to HPV vaccines through integrated services: a reproductive health perspective. *Bulletin of the World Health Organization*. 2007;85:57-63.