



## Prevención primaria del cáncer cervicouterino

La prevención primaria del cáncer cervicouterino contempla tres vertientes de acción: 1) educación para la salud, cuyo objetivo es modificar hábitos y costumbres que exponen a, o constituyen, factores de riesgo; 2) vacunación contra los VPH-AR más frecuentes, para prevenir la infección cervical que, en ciertas condiciones, será el inicio de la carcinogénesis; y 3) eliminación, en circunstancias precisas, del epitelio metaplásico del cuello uterino (la zona de transformación colposcópica) ya que ahí se originan los cánceres epidermoides que constituyen la mayor parte (~91%<sup>1</sup>) de los casos de cáncer cervicouterino.

### Educación para la salud

La educación para la salud debe dirigirse a la adquisición o modificación de hábitos y costumbres que resultarán en la protección contra los factores de riesgo de cáncer cervicouterino, que son:

- a) La infección cervical persistente por un VPH-AR,
  - b) El epitelio metaplásico del cuello uterino, especialmente en su etapa inmadura,
  - c) La respuesta inmunitaria deficiente, y
  - d) Una probable predisposición genética.
- a) El VPH-AR es un factor necesario, aunque insuficiente, para generar el cáncer cervicouterino y su lesión precursora, la lesión escamosa intraepitelial de alto grado.<sup>2,3</sup> Su existencia se ha demostrado casi en todos los casos de cáncer cervicouterino del mundo.<sup>1</sup> El virus del papiloma humano más frecuente es el 16, presente en 53.5 a 54.6% de los casos, seguido

lejanamente por el 18 en 15.8 a 17.2%.<sup>1</sup> La infección genital por virus del papiloma humano es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente.<sup>4</sup> Esta infección incidental predomina en mujeres jóvenes, es causada frecuentemente por VPH-AR<sup>5,6</sup> y se distingue porque es transitoria, porque 90% desaparece de manera espontánea en 1.5 a 2 años.<sup>7</sup> Cuando esto no sucede, pasa a la categoría de infección persistente, que es la que tiene importancia para la carcinogénesis.<sup>8</sup> Las medidas de prevención primaria deben evitar que el VPH llegue a la región genital, especialmente al cuello uterino.

- b) El epitelio metaplásico es característico del cuello uterino y es una respuesta fisiológica, dependiente de estrógeno, ligada al inicio de la actividad hormonal ovárica.<sup>9</sup> La aparición de los estrógenos hace que la unión escamo-columnar cervical se desplace caudalmente y que el epitelio columnar se vuelva visible, como un círculo rojo más o menos regular y de tamaño variable en la zona periorificatoria del ectocérvix. Este cambio constituye, desde el punto de vista clínico, el ectropión o ectopia. El embarazo y el puerperio favorecen la permanencia y el aumento de tamaño del ectropión; en el primer caso, por la hipertrofia cervical fisiológica característica de esta etapa, y en el segundo, como consecuencia de la dilatación mecánica y los cambios morfológicos cervicales que siguen al parto vaginal.<sup>10</sup> En ambas situaciones, adolescencia y estado grávido-puerperal, el epitelio columnar ectópico queda expuesto al ambiente vaginal que le es hostil (acidez y flora normal o patológica) y reacciona transformándose, mediante un largo proceso de metaplasia escamosa, en un nuevo epitelio escamoso idéntico al original. La transformación metaplásica es lenta y en su inicio las células pasan por una etapa inmadura, de duración variable, que incluso puede detenerse (metaplasia detenida). En

términos colposcópicos, el epitelio metaplásico constituye la zona de transformación.<sup>11</sup> Cuando el epitelio metaplásico es maduro, sólo se distingue del epitelio original por datos indirectos, como quistes o huevos de Naboth subyacentes u orificios de descarga del moco secretado por las criptas de epitelio columnar sepultadas bajo el nuevo epitelio escamoso. Por el contrario, la metaplasia inmadura tiene características citológicas y colposcópicas que la distinguen. La importancia del epitelio metaplásico, especialmente cuando es inmaduro, es su alta susceptibilidad a la infección por VPH y al inicio de fenómenos de transformación neoplásica si se trata de un VPH-AR.<sup>8</sup> El epitelio metaplásico, del cuello uterino es el factor de riesgo que explica la alta frecuencia del cáncer cervicouterino en comparación con otras neoplasias escamosas, también relacionadas con los VPH-AR.<sup>12</sup> Las medidas de prevención primaria deben evitar que el epitelio metaplásico, sobre todo el inmaduro, sea infectado por un VPH-AR.

- c) La respuesta inmunitaria del hospedero ante la infección genital por virus del papiloma humano es escasa debido a que el virus pasa casi inadvertido para el sistema inmunitario.<sup>13</sup> El virus del papiloma humano penetra directamente al interior de las células basales del epitelio cervical, vía los pequeños microtraumatismos que se dan durante la actividad sexual, y una vez ahí, permanece intracelular durante todo su ciclo, sin causar inflamación, citólisis ni muerte celular,<sup>14</sup> que son los detonantes de la respuesta inmunitaria. A pesar de esto, la inmunidad humoral responde con la formación permanente de inmunoglobulinas G específicas, anticuerpos neutralizantes que se secretan en el moco cervical y el exudado vaginal, lo que quizá protege contra nuevas infecciones por el mismo tipo de virus del papiloma humano. En las mujeres sanas, esta respuesta inmunitaria es suficiente para limitar la infección y hacerla desaparecer.<sup>7,15</sup> Cuando la respuesta inmunitaria de la mujer es insuficiente, aumentan las posibilidades de que la infección se convierta en persistente y se favorezca la génesis del cáncer cervicouterino. La prevención primaria debe evitar que la respuesta inmunitaria sea débil.
- d) Los estudios que comparan entre diferentes países o regiones la prevalencia de la infección por virus del

papiloma humano y el cáncer cervicouterino muestran claramente que hay sitios donde es muy alta, mientras en otros es muy baja.<sup>16</sup> Cuando las características de los grupos poblacionales estudiados son similares, debe pensarse que hay un factor predisponente o uno protector que explique tales diferencias, con alta probabilidad de que cualquiera sea de origen genético.<sup>17,18</sup> La prevención primaria debe buscar modificar este factor cuando se demuestre y sea posible.

Estos conocimientos deben traducirse en acciones persistentes para impedir contraer la infección por virus del papiloma humano y que ésta se vuelva persistente. Por tanto, deben estar integrados a los planes de educación para la salud (prevenir con educación) que todo individuo debe recibir en el momento adecuado, según su edad y su experiencia. Los resultados deberán manifestarse a través de cambios conductuales protectores, como los siguientes:

- Retrasar la coitarquia hasta después de la edad de 20 años<sup>19</sup> para evitar el contacto del VPH-AR con la metaplasia inmadura.
- Fomentar la relación sexual con condón que protege, si bien no totalmente, de contraer la infección cervical-vaginal por virus del papiloma humano.<sup>20</sup>
- Promover la monogamia, ya que a mayor número de parejas sexuales de una mujer, el riesgo de contraer la infección por virus del papiloma humano es más alto, especialmente si la pareja también es promiscua (el llamado varón de alto riesgo).<sup>19-21</sup>
- La monogamia de la pareja también evita la adquisición de otras enfermedades de transmisión sexual, como las infecciones por *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* y herpes tipo 2, las que interfieren con la respuesta inmunitaria cervical y, por tanto, favorecen la adquisición y persistencia de la infección por virus del papiloma humano.<sup>22</sup>
- Si el varón está circuncidado, la posibilidad de que tenga infección por VPH disminuye, por lo que la circuncisión es un factor protector.<sup>23,24</sup>
- Retrasar el primer embarazo hasta después de la edad de 20 años separa la metaplasia inmadura

adolescente de la del estado grávido-puerperal y actúa como un factor protector.<sup>19,24</sup>

- Es aconsejable reducir el número de partos vaginales a menos de tres, ya que la multiparidad implica mayor número de eventos de metaplasia inmadura puerperal; como contraparte, la cesárea es un factor protector.<sup>21,24</sup>
- Vigilar la toma de anticonceptivos hormonales combinados (estrógeno y progestágeno), ya que si es por largo tiempo (más de cinco años) y especialmente cuando su contenido de estrógeno es alto, se favorece el mayor tamaño del ectopión y la persistencia de la metaplasia en su etapa inmadura;<sup>25</sup> como contraparte, la anticoncepción con dispositivo intrauterino actúa como factor protector.<sup>26</sup>
- El mejor estado socioeconómico (clase media o alta) y vivir en un área urbana favorecen una mejor educación y, por ende, mejores conocimientos y mayor acceso a la prevención, por lo que son factores protectores.<sup>27,28</sup>
- El hábito de fumar (activo y pasivo)<sup>29,30</sup> disminuye la inmunidad celular local en el cuello uterino.
- Las dietas carentes de antioxidantes contenidos en frutas y verduras frescas debilitan la respuesta inmunitaria celular y humoral.<sup>31</sup>
- Lo mismo sucede cuando la mujer cursa con inmunosupresión,<sup>32,33</sup> ya sea terapéutica (por quimioterapia por cáncer, trasplante de órganos o tratamiento crónico con corticoesteroides) o adquirida (VIH y SIDA).

A pesar de lo difícil que es cambiar hábitos y costumbres y de la escasa repercusión que esto puede tener en la realidad, la educación para la salud debe iniciarse desde la infancia para evitar todo lo que expone a, o favorece, la adquisición de una enfermedad de transmisión sexual, como la infección por virus del papiloma humano, que puede ser devastadora cuando participa en la génesis del cáncer cervicouterino.

### **Vacunación contra el virus del papiloma humano**

#### *Características generales de las vacunas*

En la actualidad existen dos vacunas contra el virus del papiloma humano: Gardasil® (Merck Sharp & Dohme)

que es tetravalente, ya que protege contra los VPH 6, 11, 16 y 18 y Cervarix® (GlaxoSmithKline) que es bivalente y protege contra los VPH 16 y 18. Algunas de sus características<sup>34</sup> se señalan en el Cuadro 1.

La diferente composición de las vacunas hace que Gardasil® también prevenga contra las verrugas genitales (condilomas acuminados) causados en 90% de los casos por los virus del papiloma humano de bajo riesgo oncológico 6 y 11, así como contra la papilomatosis laríngea infanto-juvenil.<sup>35,36</sup>

Ambas vacunas están fabricadas con tecnología recombinante: el gen L1 del ADN de un genotipo viral específico se inserta en un plásmido, que se deposita en el interior de una célula eucariota heteróloga, donde la proteína L1 se replica espontáneamente formando nuevas proteínas L1, idénticas a la original, de 55 a 57 kDa. Éstas se ensamblan espontáneamente formando los capsómeros (unidades pentaméricas de ~280 kDa), 72 de los cuales se ensamblan también espontáneamente formando una nueva cápside, que es idéntica –genética y morfológicamente– a la del virus original, aunque formada sólo por la proteína L1. Estas cápsides neoformadas son las partículas parecidas a virus (VLP del inglés *virus-like-particles*) que contienen las vacunas. Las VLP están vacías y por carecer del ADN viral son incapaces de reproducirse, causar infección, producir contagio o desencadenar la transformación neoplásica.<sup>37</sup>

#### **Inmunogenicidad de las vacunas**

Los estudios en animales demostraron que las partículas parecidas a virus (VLP) inyectadas actúan como vacunas, ya que estimulan la producción de anticuerpos anti-L1 que protegen contra la infección experimental por el virus del papiloma humano a partir del cual fueron hechas. Además, se demostró que son bien toleradas por el organismo receptor y que la inducción de anticuerpos es muy alta y de larga duración.<sup>38,39</sup>

En humanos, la respuesta es semejante: cuando las partículas parecidas a virus se inyectan por vía intramuscular, se absorben y tienen una fase de transporte hemático que les permite el contacto con el sistema inmunitario, al que estimulan y el que, como respuesta, produce anticuerpos neutralizantes anti-L1 (inmunoglobulinas G). Estos anticuerpos pueden encontrarse en dos formas: circulando libremente o unidos a la membrana de las células B, donde actúan como receptores y fijadores del antígeno. La se-

**Cuadro 1.** Características de las vacunas anti-VPH

|                                       | <i>Gardasil</i> <sup>®</sup>  | <i>Cervarix</i> <sup>®</sup>  |
|---------------------------------------|---|---|
| Tipos de partículas parecidas a virus | 6, 11, 16 y 18  | 16 y 18   |
| Dosis de proteína L1                  | 20/40/40/20 µg  | 20/20 µg  |
| Células productoras                   | <i>Saccharomyces cerevisiae</i><br>(levadura de cerveza)              | <i>Trichoplusia ni</i> (H-5) línea celular de insecto infectada con baculovirus L1 recombinante |
| Coadyuvante                           | 225 µg de hidroxifosfato sulfato de aluminio                          | 500 µg de hidróxido de aluminio + 50 µg de monofosforil lípido A                                |
| Otros componentes                     | Cloruro de sodio, L-histidina, polisorbato 80, borato de sodio y agua | Cloruro de sodio, fosfato de sodio dihidrogenado deshidratado y agua                            |
| Red fría indispensable                | 2-8°C. No congelar  | 2-8°C. No congelar  |
| Esquema de aplicación                 | 0, 2 y 6 meses  | 0, 1 y 6 meses  |
| Administración                        | 0.5 mL por dosis, intramuscular                                       | 0.5 mL por dosis, intramuscular   |

roconversión ocurre en prácticamente todas las personas vacunadas y si una de ellas recibe una nueva dosis de vacuna, responde con un aumento considerable de anticuerpos debido a la memoria inmunológica que desarrolla.<sup>40</sup>

Para obtener una mejor respuesta inmunogénica, todas las vacunas contienen sustancia coadyuvante, que aumenta su capacidad de estimular al sistema inmunitario, lo que resulta en mayor producción de inmunoglobulinas G (IgG). Las vacunas anti-VPH contienen un coadyuvante diferente: *Gardasil*<sup>®</sup> utiliza 225 µg de hidroxifosfato sulfato de aluminio, mientras *Cervarix*<sup>®</sup> utiliza el AS04, compuesto por 500 µg de hidróxido de aluminio + 50 µg de monofosforil lípido A. Al parecer, este último induce mejor respuesta antigénica, lo que en teoría se traduciría en mayor duración de su efecto preventivo.<sup>40,41</sup>

La producción de anticuerpos después de la vacunación es tan alta que sobrepasa, hasta en mil veces, la respuesta que ocurre por una infección natural. Las concentraciones máximas se alcanzan después de la tercera dosis, al séptimo mes, y a partir de ese momento disminuyen gradualmente, para estabilizarse alrededor de 24 meses después de la primera dosis, en unas cien veces los valores de los anticuerpos generados por la infección natural y así han permanecido los años que llevan de observación (poco más de ocho años).<sup>42</sup>

Los anticuerpos anti-L1 circulantes traspasan los epitelios y se excretan con los líquidos corporales naturales. En el cuello uterino y la vagina se encuentran en cantidades tales que previenen que el virus del papiloma humano específico penetre íntegro hasta la capa basal del epitelio, lo que lo incapacita para iniciar el proceso infeccioso.<sup>43</sup>

La diferente respuesta inmunitaria frente a la infección natural y la vacunación se debe a que en la primera no

hay fase de viremia, ya que el ciclo infeccioso del virus del papiloma humano es exclusivamente intraepitelial, sin citólisis, necrosis ni inflamación y a que todo ocurre alejado de las células presentadoras de antígenos y de los macrófagos tisulares y circulantes.<sup>37</sup>

La respuesta inmunitaria descrita ocurre en cualquier persona vacunada, aunque se ha observado que niñas y adolescentes entre 9 y 13 años responden mejor, ya que producen mayor cantidad de anticuerpos.<sup>44,45</sup> Por esta razón, y porque a esas edades es poco probable que ya hayan adquirido la infección genital por virus del papiloma humano, éste es el grupo ideal para la vacunación poblacional.

Los mecanismos de protección de las vacunas anti-VPH no se han dilucidado por completo porque, además de los anticuerpos IgG neutralizantes, la inmunidad celular también interviene en el mecanismo de protección. Independientemente de esto, las vacunas previenen la adquisición de la primera infección por virus del papiloma humano, y si ésta no se da, no habrá infección persistente ni carcinogénesis.<sup>45-47</sup>

### **Papel preventivo de las vacunas**

El tiempo de utilización de las vacunas ha permitido demostrar su excelente papel preventivo contra las infecciones incidentales y persistentes, así como contra las lesiones precursoras del cáncer escamoso y del adenocarcinoma cervicales, la lesión escamosa intraepitelial de alto grado (NIC 2-3) y el adenocarcinoma *in situ*, respectivamente, cuando son causados por los VPH 16 y 18.<sup>48,49</sup> Como ambas vacunas también generan protección cruzada, se previenen parcialmente las mismas lesiones, cuando en su generación interviene un virus del papiloma humano

relacionado filogenéticamente con los dos señalados, como los VPH 31, 33, 45 y 52.<sup>50,51</sup>

La NIC 2-3 y el adenocarcinoma *in situ* son las alternativas sucedáneas aceptadas del cáncer cervical invasor en los ensayos clínicos de las vacunas anti-VPH, ya que deben tratarse, por razones médicas y éticas, en cuanto se diagnostican, sean mujeres vacunadas o controles. Su tratamiento y vigilancia son sencillos y de costos muy inferiores a los del cáncer invasor, por mínimo que sea. El pronóstico y la calidad de vida, cuando se trata de una u otra etapa de la enfermedad, también son muy diferentes.

Ambas vacunas también tienen potencial para prevenir otros cánceres epidermoides relacionados con VPH-AR, aunque su repercusión será menor, ya que entre ellos la fracción atribuible a tales virus es variable: 90% para los de ano, 50% para los de vulva, vagina y pene; 20% para los de orofaringe y 10% para los de laringe.<sup>52,53</sup>

Las vacunas anti-VPH están indicadas únicamente para uso profiláctico porque carecen de acción terapéutica.<sup>55,56</sup> Cuando ya existe la infección por VPH no actúan ni ayudan a tratarla, ni hacen desaparecer los signos de la enfermedad, sean cambios citológicos o lesiones colposcópicas. Debe insistirse en que el virus del papiloma humano desarrolla todo su ciclo vital en el interior de las células epiteliales, por lo que no hay posibilidad de contacto con los anticuerpos, lo que explica que las vacunas carezcan de efecto en quienes ya están infectados.

### Recomendaciones para la aplicación de las vacunas anti-VPH en mujeres

La vacunación anti-VPH debe aplicarse a quienes, previsiblemente, no han tenido contacto con el virus. La Secretaría de Salud en su documento *Lineamientos para la aplicación de las vacunas contra la infección por virus del papiloma humano en el sector privado* recomienda vacunar a las niñas a partir de los 9 años y hasta los 25, preferentemente a quienes no han tenido relaciones sexuales.<sup>57</sup> En Estados Unidos, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) recomienda vacunar a las niñas de 11 y 12 años, con posibilidad de iniciar el esquema a la edad de 9 años y ampliarlo hasta la edad de 26.<sup>58</sup> La Federación Europea de Colposcopia recomienda vacunar a mujeres preadolescentes entre 9 y 14 años y algunos países amplían esa posibilidad hasta la edad de 26 años.<sup>59</sup>

Las razones de estas decisiones son:

- a) Niñas entre 9 y 14 años como grupo prioritario porque:
  - i. Tienen pocas probabilidades de estar infectadas por el virus del papiloma humano.
  - ii. Es el grupo de edad que muestra la mejor respuesta inmunitaria frente al antígeno.<sup>44,45</sup>
- b) Adolescentes-mujeres entre 15 y 25 o 26 años como segundo grupo prioritario, porque:
  - i. Su respuesta inmunitaria es adecuada, aunque menos robusta que la del grupo anterior.
  - ii. Si no ha tenido vida sexual, lo más probable es que no esté infectada.
  - iii. Si ha tenido vida sexual puede no estar infectada o infectada por un VPH diferente a los tipos 16 y 18.

La aplicación de una vacuna a mujeres mayores de 25 o 26 años es discutible. Al tomar la decisión para aplicarla debe considerarse lo siguiente:

- i. La eficacia de la vacuna para inducir la respuesta inmunitaria está probada en mujeres hasta la edad de 45 años con la vacuna tetravalente<sup>60</sup> y de 55 años con la bivalente.<sup>61</sup>
- ii. La respuesta inmunitaria no es tan robusta como en las jóvenes.<sup>45</sup>
- iii. La vacuna no está contraindicada, pero su eficacia preventiva es menor.<sup>45</sup>
- iv. El costo-beneficio no justifica vacunar a mujeres en este grupo de edad,<sup>62</sup> por lo que no se contempla en ningún programa poblacional de vacunación.
- v. Al individualizar cada caso, puede decidirse que la vacuna será útil para una mujer en particular y así aplicársela a pesar de su edad.

Debe insistirse en que la aplicación de las vacunas anti-VPH no requiere pruebas previas (citología cervical o ADN-VPH-AR cervical-vaginal) para demostrar que la paciente está libre de infección;<sup>34</sup> bastará conocer su edad y su historia sexual para decidir si es apta para vacunarse o no, siguiendo las recomendaciones señaladas.

### Aplicación de las vacunas anti-VPH a varones

La respuesta inmunitaria de varones adolescentes es igual de satisfactoria que en las mujeres.<sup>63</sup> Sin embargo, su



vacunación anti-VPH no está indicada ya que el cáncer de pene no es un problema de salud pública. La vacuna tetravalente previene muy efectivamente las verrugas genitales (condilomas acuminados)<sup>64</sup> y desde octubre de 2009 la FDA de Estados Unidos autorizó su aplicación a varones de entre 9 y 26 años de edad para prevenirlos.<sup>65</sup> Un grupo de especial interés para la vacunación anti-VPH son los varones homosexuales y los portadores del VIH, por la alta frecuencia de cáncer del canal anal entre ellos.<sup>66</sup>

### Contraindicaciones y precauciones antes de vacunar

La vacuna anti-VPH no debe aplicarse a personas con una enfermedad febril conocida o en vías de estudio, su administración debe retrasarse hasta después de su desaparición. Tampoco debe aplicarse a quienes tienen hipersensibilidad o alergia a sus componentes.<sup>34,56-58</sup>

Ambas vacunas pueden administrarse, si están indicadas, a personas con respuesta inmunitaria alterada, ya sea por causa genética, adquirida (positividad al VIH o SIDA), por tratamiento inmunosupresor o por cualquier otra causa. Debe tenerse en cuenta que la respuesta inmunitaria estará disminuida.<sup>67</sup>

No hay evidencia de que aplicar la vacuna anti-VPH en los tres meses previos al inicio de un embarazo o durante el mismo aumente las posibilidades de aborto o de malformaciones congénitas.<sup>68,69</sup> Sin embargo, no es recomendable vacunar a mujeres embarazadas.<sup>34,56-58</sup> Si una mujer embarazada recibió accidentalmente su primera dosis de vacuna, debe esperar a que el embarazo termine para completar el esquema.

La lactancia no es una contraindicación señalada de la administración de Gardasil®. Se recomienda aplicar Cervarix® sólo si se considera claramente necesario.

### Esquema de aplicación de las vacunas

Las casas fabricantes recomiendan aplicar tres dosis de 0.5 mL de su respectiva vacuna con los esquemas de 0-2-6 meses para la vacuna tetravalente y de 0-1-6 meses para la bivalente.<sup>34</sup> La descripción de la respuesta inmunitaria señalada se estudió con la aplicación de estos esquemas. En la práctica, la cantidad de mujeres que completan el esquema de tres dosis es bajo,<sup>70,71</sup> lo que llevó a ensayar nuevos esquemas de aplicación más flexibles<sup>72</sup> que indujeron una respuesta inmunogénica semejante a la conocida. Los resultados del ensayo realizado en Costa Rica son muy

satisfactorios<sup>73</sup> y refuerzan la idea de que dos dosis, y tal vez una, son suficientes.

Sobre estas bases, desde hace varios años en algunas provincias de Canadá se está aplicando la vacuna, en forma controlada y con éxito, con un esquema diferente: a los 0-6-60 meses.<sup>74</sup> Este esquema tiene ventajas en países como México porque:

- Es más sencillo de organizar, pues las dos primeras dosis se aplican en las semanas de vacunación, mientras la mayoría de las niñas está todavía en la escuela primaria.
- Con el mismo presupuesto, la cobertura puede ampliarse un tercio en los primeros cuatro años.
- Cuando se deba aplicar la tercera dosis, los costos de la vacuna serán más accesibles, lo que en términos de costo-efectividad será benéfico.
- La aplicación de la tercera dosis será alrededor de la edad de 14 años –cuando se curse el tercero de secundaria–, edad en que la mayoría de las jóvenes no ha tenido todavía relaciones sexuales. Esto asegurará mayor protección contra la infección persistente y sus consecuencias.
- La aplicación de la tercera dosis se combinará fácilmente con los programas de educación para la salud y educación sexual dirigidas a evitar prácticas de riesgo de adquirir la infección por el VPH.
- Si a los 14 años la adolescente ya inició su vida sexual, con las dos dosis recibidas, su protección será efectiva.

El esquema de vacunación 0-6-60 es el recomendado por el Grupo Asesor de Vacunación contra el virus del papiloma humano, formado por expertos mexicanos y ya se está aplicando en algunos estados. Este esquema, afirman, es seguro, de aplicación práctica, alcanza niveles de inmunogenicidad adecuados, permite un incremento en la cobertura y representa un ahorro presupuestal, mismo que debe dirigirse a fortalecer la detección (prevención secundaria); todo esto, en conjunto, repercutirá en forma importante en beneficio de la salud de las mujeres.<sup>74</sup>

A partir del 1 de enero de 2012, con el aval del Consejo Nacional de Vacunación, el Gobierno Federal incorporará al cuadro básico de inmunizaciones la vacuna anti-VPH, que se aplicará en forma universal a todas las niñas entre 9 y 14 años.<sup>75,76</sup>

### Esquemas incompletos

Si una mujer recibió una dosis y han pasado menos de seis meses, debe recibir la segunda dosis; la tercera se aplicará con el esquema 0-6-60, si persiste su indicación. Si no sabe cuál de las dos vacunas recibió, la nueva vacunación puede ser con cualquiera, ya que para efectos de prevención del cáncer cervicouterino ambas actúan igual.

Si recibió una dosis, pero han pasado más de seis meses, debe reiniciar su vacunación con el esquema 0-6-60.

### Eliminación de la zona de transformación

La eliminación de la zona de transformación colposcópica (el epitelio metaplásico del cuello uterino) sustrae del proceso de carcinogénesis a uno de los elementos de riesgo. El epitelio metaplásico es resultado de un proceso fisiológico inevitable y constituye un factor de riesgo muy importante, especialmente cuando la infección por virus del papiloma humano lo encuentra en su etapa inmadura.

Por esto, la eliminación de todo el epitelio metaplásico es parte obligada en el tratamiento correcto de la lesión escamosa intraepitelial de alto grado, porque se elimina no sólo la lesión capaz de progresar, sino también la zona susceptible para el inicio de un nuevo evento de carcinogénesis. La eliminación completa de la zona de transformación puede resultar difícil ya que su límite caudal (el sitio de la unión escamo-columnar original) carece de un señalamiento preciso.

A las mujeres mayores de 30 o 35 años, con infección persistente (más de dos años) o lesión escamosa intraepitelial de bajo grado, sobre todo si su causa es un VPH-AR, puede aconsejarseles cambiar su régimen de vigilancia por la resección de la zona de transformación. Estas pacientes deben cumplir otros requisitos que empañan la relación médico-paciente, como: insatisfacción y ansiedad por el tiempo de vigilancia sin desaparición de la infección o de la lesión escamosa intraepitelial de bajo grado, dificultades para acudir a sus citas de control o cancerofobia. La NOM-014 incluye esta modalidad de tratamiento (inciso 9.5.4.1 y apéndice normativo A).<sup>77</sup> De preferencia, estas mujeres deben tener su paridad satisfecha por las posibles complicaciones obstétricas y perinatales posteriores.<sup>78-80</sup>

A estas pacientes nunca debe prometerseles que la eliminación de la zona de transformación hará desaparecer el virus del papiloma humano, ya que éste puede encontrarse en las células del epitelio cervical original y de la vagina, que no se modifican con el tratamiento y, por ende, las

pruebas de ADN-VPH o las citologías sucesivas seguirán mostrando el virus.

### Recomendaciones

La prevención primaria del cáncer cervicouterino es muy importante y la vacunación es sólo una parte de ella, muy significativa pero no la única. La educación para la salud, orientada a la protección contra la adquisición de la infección por el virus del papiloma humano o a retrasar sus efectos nocivos, es también un punto clave. Ambas son acciones preventivas que deben alcanzar una escala universal. La extirpación de la zona de transformación, por el contrario, tiene indicaciones precisas. Su abuso, como ocurre actualmente, no se justifica; mucho menos cuando se realiza a mujeres jóvenes que planean embarazarse a futuro. Esto por las posibles complicaciones obstétricas y perinatales, injustificadas cuando dicha intervención no ha sido indicada.

---

### REFERENCIAS

1. de Sanjosé S, Quint WGV, Alemany L, et al. Human Papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010;11:1038-1056.
2. Wallboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-19.
3. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-265.
4. Kousaky LA, Galloway A, Holmes KK. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Epidemiol Rev* 1988;10:122-163.
5. Evander M, Edlund K, Gustafsson A, et al. Human papillomavirus infection is transient in young women: A population based cohort study. *J Infect Dis* 1995;171:1026-1030
6. Lazcano-Ponce E, Herrero R, Muñoz N, et al. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *Int J Cancer* 2001;91:412-420
7. Moscicki AB, Shiboski S, Broerin J, et al. The natural history of the papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr* 1998;132:277-284
8. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer *Lancet* 2007;370:890-907.
9. Burghardt E, Östör AG. Site and origin of the squamous cervical cancer. A histomorphologic study. *Obstet Gynecol* 1983;62:117-127.
10. Singer A. The uterine cervix from adolescence to the menopause. *Br J Obstet Gynecol* 1975;82:82-99.
11. Walker P, Dexeus S, De Palo G, et al. International terminology of Colposcopy: An updated report from the International

- Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2003;101:175-177.
12. Parkin DM, Bray F. Magnitud de los cánceres atribuibles al VPH. *Vaccine* 2006;24S3:S3/11-S3/24
  13. Patel S, Chiplunkar S. Host immune responses to cervical cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21:54-59.
  14. Stanley M. Immune response to human papillomavirus. *Vaccine* 2006;24(Suppl 1):S16-S22.
  15. Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst* 2008;198:971-978.
  16. Franceschi S, Herrero R, Clifford GM, et al. Variation in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in woman worldwide. *Int J Cancer* 2006;119:2677-2684.
  17. Zur Hausen H. Cervical carcinoma and human papillomavirus: On the road to preventing a major human cancer. *J Intl Cancer Inst* 2001;93:252-253.
  18. Sifuentes Álvarez A, Reyes Romero M. Factores de riesgo para cáncer cervicouterino por IVPH: polimorfismo del codón 72 del gen oncosupresor *p53* en mujeres que acuden a atención hospitalaria. *Ginec Obstet Mex* 2003;71:12-15.
  19. Muñoz N, Kato I, Bosch FX, et al. Risk factors for HPV DNA detection in middle-aged women. *J Am Sex Trans Dis* 1996;23:504-510.
  20. Winner RL, Hughes JP, Feng Q, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *New Engl J Med* 2006;354:2645-2654.
  21. Flores YN, Bishai DM, Shah KV, et al. Risk factors for cervical cancer among HPV positive women in Mexico. *Salud Publica Mex* 2008;50:49-58.
  22. Kiviat N. Natural history of cervical neoplasia: Overview and update. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1099-1104.
  23. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infections, and cervical cancer in female partner. *New Engl J Med* 2002;346:1105-1112.
  24. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multi-centric case-control study. *The Lancet* 2002;359:1093-1101.
  25. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359:1085-1092.
  26. Castellsagué X, Diaz M, Vaccarella S, et al. Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. *Lancet Oncology* 2011;12:1023-1031.
  27. Parikh S, Brennan P, Boffetta P. Meta-analysis of social inequality and the risk of cervical cancer. *Int J Cancer* 2003;105:687-691.
  28. Franceschi S, Plummer M, Clifford G, et al. Differences in the risk of cervical cancer and human papillomavirus infection by education level. *Br J Cancer* 2009;101:865-870.
  29. Ezzati M, Henley J, Lopez AD, et al. Role of smoking in global and regional cancer epidemiology: current patterns and data needs. *Int J Cancer* 2005;116:963-971.
  30. Ward KK, Berenson AB, Breitkopf R. Passive smoke exposure and abnormal cytology in a predominantly Hispanic population. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:213.e1-e6.
  31. Giuliano A. Cervical carcinogenesis: The role of co-factors and generation of reactive oxygen species. *Salud Publica Mex* 2005;45(Supl 3):S354-S360.
  32. Schneider V, Kay S, Lee HM. Immunosuppression as a high-risk factor in the development of condyloma acuminatum and squamous neoplasia of the cervix. *Acta Cytol* 1983;27:220-224.
  33. Johnson JC, Burnett AF, Willet GD, et al. High frequency of latent and clinical human papillomavirus infections in immunocompromised human immunodeficiency virus-infected women. *Obstet Gynecol* 1992;79:321-327.
  34. FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2) for use in female and updated HPV vaccination recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2010;59:626-629.
  35. Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol* 1885;33:2058-2063.
  36. Lacey CJN, Lowndes CM, Shah KK. Magnitud y tratamiento de las patologías no cancerosas asociadas al VPH: patologías asociadas a los VPHs 6 y 11. *Vaccine* 2006;24S3:S3/35-S3/42.
  37. Stanley M, Lowy DR, Frazer IH. Potential mechanisms for HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccines* 2006;24(Suppl 3):S106-S113.
  38. Breiburd F, Kirnbauer R, Hubbert NL, et al. Immunization with virus like particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J Virol* 1995;69:3959-3963.
  39. Kirnbauer R, Chandrachud LM, O'Neil BW, et al. Virus-like-particles of bovine papillomavirus type 4 in prophylactic and therapeutic immunization. *Virology* 1996;219:37-44.
  40. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, et al. Immunologic response following administration of a vaccine targeting human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particles (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007;25:4931-4939.
  41. Swartz T, Leo O. Immune response to human papillomavirus after prophylactic vaccination with AS04-adjuvanted HPV 16/18 vaccine: Improving upon nature. *Gynecol Oncol* 2008;110(Supl 3):S1- S10.
  42. Koutsky LA, Harper DM. Resultados actuales de los ensayos de las vacunas VPH profilácticas. *Vaccine* 2006;24(S3):S3/122-S3/130.
  43. Nardelli-Haeffliger D, Wirthner D, Sciller JT, et al. Specific antibody levels at the cervix during the menstrual cycle of women vaccinated with human papillomavirus 16 virus-like particles. *J Natl Cancer Int* 2003;95:1128-1137.
  44. Jansen KU, Shaw AR. Human papillomavirus vaccine and prevention of cervical cancer. *Annu Rev Med* 2004;55:319-331.
  45. Heideman DAM, Snijders PJF, Berkof J, et al. Vaccination against HPV: indication for women and the impact on the cervical screening programs. *BJOG* 2008;115:938-946
  46. Crosbie EJ, Brabin L. Cervical cancer: problem solved? Vaccinating girls against human papillomavirus. *BJOG* 2010;117:137-142.
  47. Dopwns LS, Scarcini I, Einstein MH, et al. Overcoming the barriers to HPV vaccination in high-risk populations in the US. *Gynec Oncol* 2010;117:486-490.
  48. Koutsky LA, for the FUTURE II study group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-1927.



49. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, 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;374:301-314.
50. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdson K, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particles vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009;199:926-935.
51. Herrero R, Human Papillomavirus (HPV) vaccines: limited cross-protection against additional HPV types. *J Infect Dis* 2009;199:919-922.
52. Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, et al. Epidemiology of human papilloma virus infection in men, cancer other than cervical and benign conditions. *Vaccine* 2008;26S10:K1-K16.
53. Palefsky J. Human papillomavirus and anal neoplasia. *Curr HIV/AIDS Rep* 2008;5:78-85.
54. Vargas HVM. Eficacia y seguridad de la inmunización contra la infección del Papiloma Virus Humano. *Rev Enfer Tract Genit Inf* 2008;2:38-39.
55. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, et al. Costa Rican HPV vaccine trial group. Effect of human papillomavirus vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA* 2007;298:743-753.
56. Harper DM. Currently approved prophylactic HPV vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2009;8:1663-1679.
57. Secretaría de Salud. Comité Nacional de Cáncer en la Mujer. Lineamientos para la aplicación de las vacunas contra la infección por virus del papiloma humano en el sector privado. 14 páginas. Documento sin fecha.
58. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion. Human Papillomavirus vaccination. *Nr* 467. *Obstet Gynecol* 2010;116:800-803.
59. Bosch FX, Gissman L, Kocken M, et al. European Consensus Statement on "HPV Vaccination and Colposcopy". Mayo 2010. <http://www.e-f-c.org/>
60. Schwartz TF, Spaczynski M, Schneider A, et al. Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Vaccine* 2009;27:581-587.
61. Castellsagué X, Muñoz N, Pitsittithum P, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *The Lancet* 2009;373(9679):1949-1957.
62. Kim JJ, Ortendahl J, Goldie SJ. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in women older than 30 years in the United States. *Ann Intern Med* 2009;151:538-545.
63. Block SL, Nolan T, Sattler C, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006;118:2135-2145.
64. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against infection and disease in males. *New Engl J Med* 2011;364:401-411.
65. FDA licensure of quadrivalent human papillomavirus vaccine (HPV4, Gardasil) for use in males and guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2010;59:630-632.
66. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1500-1510.
67. Palefsky JM, Gillison ML, Strickler HD. HPV vaccines in immunocompromised women and men. *Vaccine* 2006;24(S3):S3/140-S3/146.
68. Garland SM, Ault KA, Gall SA, Paavonen J, 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.
69. Wacholder S, Chen BE, Wilcox A, Macones G, Gonzalez P, et al. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. *BMJ* 2010;340: c712.doi:10.1136.
70. Hitt E. Complete HPV immunization rates low in the United States. <http://www.medscape.com/viewarticle/718413>.
71. Mulcahy N. Most HPV vaccinations not completed in the urban study. Is text messaging a solution to the problem? <http://www.medscape.com/viewarticle/732267>.
72. Neuzil KM, Canh DG, Thiem VD, et al. Immunogenicity and reactogenicity of alternative scheduled HPV vaccine in Vietnam. *JAMA* 2011;2011;305:1424-1431.
73. Kreimer AR, Rodríguez AC, Hildesheim A, et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2001;103:1444-1451.
74. Comité Asesor Externo para la Definición de la Política de Vacunación contra el Virus del Papiloma Humano en México. Recomendaciones para la definición de la política de vacunación contra el virus del papiloma humano en México. *Salud Publica Mex* 2009;51:336-341.
75. <http://www.cnegsr.gob.mx/noticias/186-se-integra-vacuna-contra-vph.html> (incorporación de la vacuna desde el 01 de enero de 2010 al cuadro básico de inmunizaciones)
76. Vega M. Universalizan vacuna contra papiloma. *Periódico Reforma, Sección Nacional*, pág. 2, 15 de julio de 2011.
77. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994 para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino. *Diario Oficial de la Federación*. Jueves 31 de mayo de 2007
78. Ørtof G, Henriksen TB, Hansen ES, et al. After conization of the cervix, the perinatal mortality as a result of preterm delivery increases in subsequent pregnancy. *BJOG* 2010;117:258-267
79. Quenby S. Obstetric management of women after treatment for CIN. *BJOG* 2010;117:243-244
80. Bevis KS, Biggio JR. Cervical conization and the risk of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* doi:10.1016/j.ajog.2011.01.003