

# VACUNACIÓN PARA VIRUS PAPILOMA HUMANO: “PREVENCIÓN DE ENTIDADES PRECURSORAS DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO”

HUMAN PAPILOMA VIRUS VACCINATION: PREVENTION OF PREINVASIVE DISEASE

DR. TULIO RODRÍGUEZ A. (1), DR. ROBERTO YAZIGI I. (1)

1. UNIDAD DE ONCOLOGÍA GINECOLÓGICA. DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA. CLÍNICA LAS CONDES

Email: trodriguez@clc.cl

## RESUMEN

*El cáncer de cuello uterino es el segundo más frecuente en mujeres en el mundo y constituye una importante causa de mortalidad en Chile. Sin embargo, el programa de pesquisa precoz ha disminuido exitosamente la incidencia y mortalidad del cáncer escamoso de cervix (1). Las dos vacunas contra los virus VPH que más frecuentemente se asocian con cáncer invasor han sido desarrolladas y evaluadas en ensayos clínicos controlados. Numerosos estudios han sido publicados en relación a la eficacia de éstas y su política de implementación. Este artículo revisa varios de los aspectos que al médico clínico general le son de utilidad para la mejor indicación de las vacunas.*

*Palabras clave: Virus Papiloma Humano. Vacunas, Neoplasia intraepitelial cervical.*

## SUMMARY

*Cancer of the uterine cervix is the second most frequent cancer in woman worldwide and represents an important cause of mortality in Chile. However, the screening program has successfully diminished the incidence of mortality, mainly of the squamous cell type (1). Two vaccines against HPV that are most frequently associated*

*with invasive cancer have been developed and evaluated in controlled clinical trials. Numerous studies have been published in relation with efficacy of these vaccines and the implementation policy.*

*This article reviews several aspects that are useful for the clinicians, in order to make a wise prescription of the vaccines.*

*Key words: Human Papiloma Virus, Vaccines, Cervical intraepitelial neoplasia.*

## INTRODUCCIÓN

Cáncer de cuello uterino es un problema de salud pública mundial. En Chile, en donde tenemos implementado un buen sistema de tamizaje a nivel nacional, esta enfermedad representa la quinta causa de muerte por cáncer en mujeres (1). Tiene una incidencia aproximada de 29 por 100.000 (2).

Cabe destacar que la mortalidad ha experimentado una disminución sostenida en dos décadas, lográndose bajar de 14 por 100.000 en 1990 a 8 x 100.000 mujeres en la actualidad (1).

En algunos países, en donde la cobertura del programa de pesquisa es muy alta como es Finlandia y el control de calidad del método es óptimo, se ha logrado bajar la mortalidad a 2.5 x 100.000 mujeres.

El cáncer de cuello uterino es precedido por alteraciones microscópicas denominadas neoplasia intraepitelial (NIE). Estas lesiones microscópicas pueden ser de bajo grado (NIE I) o del alto grado (NIE II - III). Lo importante a saber es que las lesiones de bajo grado (NIE I) tienen una muy baja probabilidad de progresión a lesiones de mayor grado y por lo tanto una alta chance de regresión espontánea.

Este proceso puede tomar varios años. Por otro lado, las lesiones de alto grado tienen hasta un 40% de probabilidad de progresar a un cáncer, proceso que toma 10-15 años, ofreciendo tiempo suficiente para ser diagnosticadas y tratadas.

La relación entre la infección del tracto genital inferior por el virus papiloma humano y la transformación precancerosa, además de las verrugas genitales es conocida desde hace muchos años. En las últimas décadas se progresó notablemente en el entendimiento de esta relación, permitiendo así el desarrollo de vacunas, con el propósito de erradicar ésta enfermedad.

#### **MAGNITUD DEL PROBLEMA:**

Se estima que en el año 2006 se diagnosticaron 9700 casos de cáncer de cuello de útero en EE.UU. y que aproximadamente 3700 pacientes fallecieron de la enfermedad (4). Globalmente, cáncer de cuello es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres, estimándose 510.000 casos nuevos y 288.000 muertes.

Virtualmente todos los cánceres de cuello uterino tienen como causa la infección por el virus papiloma humano (VPH) (5). Aproximadamente el 70% de ellos son causados por VPH tipos 16 o 18 (6). Aproximadamente el 60% de las lesiones diagnosticadas como NIE II y III son atribuibles a VPH 16 y VPH 18. En contraste NIE I es causada por una gran variedad de tipos de HPV, en que tan sólo el 25% se asocia a VPH 16 o 18.

El cáncer anal se le diagnostica a aproximadamente 4000 personas anualmente en EE.UU., con 620 muertes. Aproximadamente el 80 a 90% de los cánceres anales son causados por el virus VPH 16 o VPH 18 (7). Se presentan en EE.UU. aproximadamente 3800 cánceres vulvares con 870 muertes por cáncer. Al menos el 40% de estos son relacionados al VPH.

Proporciones variables de cánceres de pene, vaginales, uretrales y de cabeza y cuello tienen asociación con tipos de VPH carcinogénico (8-9).

Por otro lado, aproximadamente 500.000 nuevos casos de verrugas ano genitales se diagnostican anualmente en EE.UU. y cerca del 90% son causadas por VPH tipos 6 y 11 (10). Aproximadamente el 10% de los hombres y mujeres desarrollarán verrugas anogenitales a lo largo de sus vidas.

En general son lesiones benignas y tienen tendencia a recurrir, por lo que requieren tratamientos repetidos.

La papilomatosis laringea juvenil ocurre en 1/200.000 niños menores de 18 años, la mayoría antes de los 4 años. Se caracteriza por lesiones benignas, papilomatosas que pueden llevar a la insuficiencia respiratoria. La remoción quirúrgica es el tratamiento de elección. VPH 6 y VPH 11 son los tipos virales más frecuentemente demostrados en esta compleja entidad.

#### **MECANISMO ONCOGÉNICO DEL VIRUS PAPILOMA HUMANO (VPH)**

El VPH es un virus DNA de aproximadamente 8.000 pares de bases. El mapa genómico del VPH tipo 16 (el más relevante en su potencial oncogénico) se destaca por tener una región temprana (E), una región tardía (L), una región de control largo (LCR) y 8 regiones de lectura abierta (ORF). El gen L1 de la región tardía, codifica proteínas estructurales de la cápside similares en todos los tipos de VPH. Los genes E6 y E7 de la región temprana codifican proteínas importantes para la transformación neoplásica de la célula epitelial humana infectada.

La exposición de las células basales del epitelio genital a los VPH permite la unión entre el receptor celular con la proteína de la cápside viral L1, internalizándose así el virus en el citoplasma de la célula huésped. Aquí el virus puede mantener una replicación baja de ADN viral en forma extra cromosómica, en un estado episomal hasta que las células epiteliales experimentan diferenciación hacia la superficie epitelial. Allí el virus se replica en un alto número de copias. El evento crucial en el proceso oncogénico ocurre cuando el genoma viral se integra al genoma del huésped. En este proceso de integración se produce una alteración del gen E2 que a su vez modula los dos genes virales asociados a carcinogénesis: el E6 y E7, los cuales se expresarían en forma desregulada. El E6 se une a p53 del huésped, que es una proteína celular supresora de tumores, induciendo el desarrollo tumoral. Por su parte, el E7 se une a la proteína del retinoblastoma (Rb) (otra proteína supresora de tumor) del huésped alterando adicionalmente el control del ciclo celular normal. Las proteínas E6 y E7 se expresan continuamente en los cánceres asociados a VPH, y poseen gran capacidad de promover la inestabilidad genética a través de la inducción de la proliferación celular, disrupción del control del ciclo normal e inhibición de la apoptosis (11).

Más de 100 genotipos de este virus han sido descritos hasta la fecha, y se han identificado aproximadamente 40 tipos de VPH que pueden infectar la mucosa genital. De éstos, solo 15 poseen potencial oncogénico, constituyéndose en un cofactor necesario para el desarrollo de lesiones neoplásicas intraepiteliales (NIE) pre-cancerosas y cáncer de cuello uterino (12).

Clásicamente los VPH se han agrupado en aquellos de alto riesgo, riesgo intermedio y bajo riesgo oncogénico, dependiendo con su asociación con las NIE y cáncer invasor. Los subtipos virales de alto riesgo son: 16, 18, 45, y 56 detectados principalmente en lesiones de alto grado y cáncer; los subtipos virales de riesgo intermedio son: 31, 33, 35, 51 y 52 asociados a todos los grados de NIE y el grupo de bajo riesgo son: 6, 11, 34, 43, y 44 detectados más frecuentemente en lesiones benignas

(verrugas genitales). Tanto los de alto riesgo como de riesgo intermedio se consideran de potencial oncogénico. Los dos tipos virales que más frecuentemente se asocian con el cáncer de cuello, son el 16 y 18, estando presentes uno u otro en cerca del 70% de estos casos, ya sean de variedad histológica epidermoide (la más común) o menos frecuentemente, el adenocarcinoma.

### LA INFECCIÓN VIRAL EN NUESTRO PAÍS

Considerando que la eficacia potencial de una vacuna depende de la coincidencia entre el tipo específico viral cubierto por la vacuna y aquel que causa la enfermedad, se hace de vital importancia determinar cual es la prevalencia de los diferentes tipos virales en Chile.

Un estudio poblacional de prevalencia del VPH en Chile en 1083 mujeres mostró un 14% de infección, de las cuales un 71% era con VPH de alto riesgo y un 29% con VPH de bajo riesgo. La prevalencia máxima fue entre los 15 a 24 años (13). Este estudio permitió medir la prevalencia y tipificar los VPH en mujeres aparentemente sanas.

Los otros estudios nacionales son diferentes, ya que se han basado en la detección del VPH en muestras de mujeres con cáncer o lesiones precancerosas (14,15). Uno de estos, conducido en la IX Región (16) fue diseñado para determinar el tipo viral en biopsias de pacientes con lesiones pre neoplásicas y carcinoma de cuello uterino. El estudio se realizó en 145 muestras de biopsia anormales, detectándose presencia viral en aproximadamente 90% de todos los casos, predominando los virus de alto riesgo (89% de estos), y dentro de estos, siendo los tipos más frecuentes los VPH 16, 31, 33 y 52. Los tipos 18 y 35 fueron los menos frecuentes.

Investigadores chilenos también han participado en estudios cooperativos internacionales (42, 43).

En uno de ellos (17) se analizaron 80 muestras de carcinoma epidermoide en mujeres chilenas de la región metropolitana, y los porcentajes obtenidos fueron 45% para VPH 16, 5% VPH 18, 9% VPH 31 y 9% VPH 45.

En otro estudio internacional diseñado para determinar la proporción de mujeres infectadas por el VPH en diferentes regiones del mundo, que incluyó sobre 15.000 mujeres con citología cervical normal, se demostró una gran heterogeneidad en la distribución del tipo viral en diferentes localizaciones geográficas, habiendo una diferencia en la prevalencia hasta de 20 veces en diferentes regiones. En este estudio Chile colaboró con 891 pacientes entre los 15 y 74 años de edad. Un 10.8% (96) de éstas presentó infección viral, de estas 96 hubo 19% positivas a VPH 16, 56% positivas a otros VPH de alto riesgo, y 35% positivas a VPH de bajo riesgo (hubo algunas con infecciones múltiples). La heterogeneidad internacional demostrada en este estudio es altamente sugerente de que la eficacia de la vacuna podría variar según la región (18).

La información disponible actualmente en Chile no es suficiente para poder predecir la posible eficacia de una vacuna en este país, requiriéndose de estudios más completos, que están en curso (Suárez, e. y cols).

### DESARROLLO DE VACUNAS

Dos prestigiosas casas de investigación de la industria farmacéutica desarrollaron, por primera vez en la historia de la medicina, vacunas para evitar la infección por virus papiloma humano en aquellos serotipos que más frecuentemente se encuentran en el cáncer invasor de cuello uterino.

Estas vacunas se asocian al desarrollo de una tasa muy elevada de anticuerpos específicos, considerados protectores y que son muy significativamente superiores a las tasas de anticuerpos inducidos por la infección natural. Las vacunas difieren en un aspecto esencial. La tetravalente es capaz de inducir anticuerpos protectoras para la infección VPH por serotipos 6 y 11, que son los que frecuentemente causan verrugas genitales, además de los anticuerpos inducidos por los serotipos 16 y 18.

La vacuna bivalente es fuertemente inductora de anticuerpos protectores contra el VPH serotipo 16 y 18, frecuentemente encontrados en cáncer invasor de cuello.

Las vacunas profilácticas contra el VPH se desarrollaron a partir de la identificación del fenómeno en que las proteínas de la capsida viral (L1 sola o L1 y L2) pueden constituirse en partículas semejantes al virus. Estas se asemejan en todo a las partículas VPH genuinas y por lo tanto son capaces de estimular la respuesta inmune del huésped. Sin embargo, carecen del ADN viral, por lo que no son capaces de causar infección.

En el análisis de los estudios efectuados se debe tener presente que si bien es cierto que el objetivo final de la vacuna es la prevención del cáncer invasor de cuello uterino, esto es difícil de demostrar, debido al prolongado intervalo entre la infección por VPH y el cáncer invasor de cervix útero. Por lo tanto, estos estudios han sustituido el objetivo final por el de la determinación de la infección viral y la neoplasia intraepitelial de alto grado (NIE II-III).

Varios estudios randomizados con grupo control, han demostrado que las vacunas profilácticas para VPH 16, 16 y 18 y 6, 11, 16 y 18 previnieron infecciones persistentes por VPH 16 y 18 y además, previnieron el desarrollo de NIE II - III relacionada con VPH 16 Y 18. Los criterios de ingreso a estos estudios fueron restrictivos con el número total de parejas sexuales e historia de anomalías cervicales.

Los estudios demostraron un 100% de eficacia en la prevención de infecciones VPH específicas y en el desarrollo de NIE II-III, con seguimiento de 7-8 años para individuos estrictamente adherentes al protocolo de estudio.

Las vacunas, aprobadas por la FDA, son una vacuna cuadrivalente que

incluye serotipos VPH 6, 11, 16 y 18 y una bivalente que incluye serotipos VPH 16 y 18.

#### **Vacuna cuadrivalente:**

La proteína L1 se expresa en levadura (*Saccharomyces cerevisiae*), generando partículas semejante a virus, no infecciosa, que se parecen a la cápside de los VPH tipos 16, 18, 6, y 11. Luego estas partículas son purificadas e incorporadas a un sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo sin preservativos. En estudios clínicos la vacuna ha sido administrada como una serie de inyecciones intramusculares de 0.5 ml a los 0,2 y 6 meses.

Inicialmente, los estudios clínicos completados demostraron que la administración profiláctica de la vacuna es efectiva en la prevención de alteraciones cervicales y genitales causadas por los virus mencionados.

Con 30 meses de seguimiento, la incidencia de infecciones persistentes con estos tipos virales disminuyó en 89% en mujeres que recibieron por lo menos una dosis en comparación con aquellas que recibieron placebo. Las lesiones comprobables por biopsia, que incluyen NIE, neoplasia intra epitelial vulvar, neoplasia intra epitelial vaginal, verrugas genitales y cáncer invasor, se redujeron en 1005 para el tipo específico viral estudiado; sin embargo, los números fueron escasos, con 6 diagnósticos con 275 controles y ningún diagnóstico entre las vacunadas. La protección fue constatada hasta 3.5 años desde la vacunación para VPH 16 y 2.5 años para los 6, 11, y 18. La vacuna fue bien tolerada, sin embargo, comparada con placebo, se asocia a un aumento de dolor y eritema en el sitio de inyección además de febrículas y cefaleas. (19, 20).

El estudio FUTURE I (Female United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease Study Group) es un estudio fase III, randomizado, vacuna-placebo doble ciego en 5455 mujeres entre los 16 y 24 años. Su objetivo primario fue determinar la incidencia de verrugas genitales, neoplasia intraepitelial vulvar y vaginal y la incidencia de neoplasia intraepitelial cervical, adenocarcinoma in situ, o cáncer asociado a los tipos virales 6, 11, 16 y 18, en pacientes libres de infección viral tipo específico (se refiere a los tipos virales incluidos en la vacuna) y libres de enfermedad genital producida por dichos virus. El seguimiento fue de 3 años. La eficacia de la vacuna fue de 100% con respecto a los objetivos planteados. Adicionalmente se efectuó un análisis de intención de tratar. En este análisis se incluyeron aquellas con infección prevalente o enfermedad causada por los tipos virales incluidos y no incluidos en la vacuna, la cual redujo la incidencia de lesiones vulvares, vaginales y perianales en 34% y la incidencia de lesiones cervicales en 20% (21).

El estudio FUTURE II fue en fase III utilizando la misma vacuna. Éste randomizó en forma doble ciego vacuna-placebo a 12167 mujeres entre los 15 y 26 años que no presentaban evidencia de infección viral con los virus 16 y 18. Su forma de administración fue igual. El objetivo primario del estudio fue la incidencia de neoplasia intra epitelial cervical grado 2 o 3, adenocarcinoma in situ, o cáncer de cuello uterino relacionado a dichos tipos virales. El seguimiento fue de 3 años. La eficacia de la vacuna fue de 98% con respecto al objetivo

planteado (pacientes sin evidencia de infección viral o lesiones genitales al incorporarse al estudio). Aquí también se efectuó un análisis de intención de tratar, incorporando pacientes con infección viral previa a los tipos 16 y 18, demostrando una eficacia de 44%. Cuando este tipo de análisis se extendió a incluir a pacientes con infección viral previa pero independiente del tipo viral (no solamente 16 y 18) la eficacia estimada contra todas las neoplasias intraepitelial de alto grado en esta población fue solo de 17% (22).

#### **Vacuna recombinante bivalente:**

Esta vacuna contiene partículas semejantes a virus compuesta de proteínas de cápside viral L1 producida en un sistema de baculovirus contra los tipos 16 y 18. No posee DNA viral, y su administración resulta en la producción de anticuerpos tipo-específico. El estudio clínico consistió en mujeres de 15 a 25 años que fueron randomizadas a vacuna versus placebo. Sólo fueron elegibles aquellas que tenían citología negativa y no presentaban evidencia de infección viral serológica. La vacuna se administró al tiempo 0, 1 y 6 meses. El seguimiento fue cada seis meses con citología y determinación de DNA VPH a través de la técnica de reacción de polimerasa en cadena (PCR).

El estudio demostró una estadísticamente significativa disminución en la detección viral 16 y 18 en el grupo vacunado, siendo 7 de 560 en las vacunadas comparado a 42 de 553 en las tratadas con placebo, durante 27 meses de seguimiento. Durante este período de seguimiento solo 1 de 560 presentó infección cervical persistente contra 20 de 553 del grupo placebo. Estos datos se traducen en una eficacia de 95% para la prevención de infección viral persistente. Adicionalmente se demostró una eficacia de 100% para la prevención de NIE, así como una disminución de la incidencia de los tipos virales 45 y 31. Esta protección cruzada requiere de estudios adicionales. Los niveles de anticuerpos resultaron ser entre 80 y 100 veces mayores que aquellos que se presentan con la infección natural, y permanecieron en plateau hasta los 4 años de seguimiento. Los efectos colaterales fueron semejantes a los descritos para la vacuna cuadrivalente (23, 24).

#### **Transmisión del Virus Papiloma Humano (VPH)**

La transmisión sexual del virus VPH es un factor importante para considerar las estrategias de vacunación, incluyendo la edad óptima de vacunación. El VPH genital es transmitido vía coito vaginal o anal.

La infección se presenta comúnmente dentro de pocos años desde el comienzo de la actividad sexual. En EE.UU., más del 50% de las estudiantes universitarias adquirieron una infección por VPH dentro de los 4 años de la primera relación sexual (25).

La transmisión por contacto genital sin penetración es rara, pero se han reportado casos de infección en mujeres sin historia de coito con penetración (26, 27).

La transmisión, genital y por mano de algunas cepas de VPH es un fenómeno que ha sido reportado anecdóticamente, no estando aun probado (24).

Aunque la transmisión vertical de la madre al feto es relativamente poco común, puede llevar a morbilidad muy significativa en la forma de papilomatosis respiratoria (35).

### SEGURIDAD DE LAS VACUNAS

Tanto la vacuna bivalente como la tetravalente han tenido muy pocos hechos relacionados con la seguridad.

Reacciones adversas en el sitio de punción fueron reportadas en el 83% de las pacientes que recibieron la vacuna tetravalente y un 73% de las pacientes que recibieron placebo. Lo más común en el sitio de punción fue eritema, dolor e hinchazón (18).

En el 11% de los pacientes que recibieron la tetravalente se observó efectos adversos sistémicos como fiebre, dolor de cabeza y náusea.

No hubo muertes asociadas al procedimiento de vacunación en el estudio. Cinco receptoras de vacuna y dos de placebo tuvieron serios efectos adversos. Hubo un caso de broncoespasmo severo y un caso de gastroenteritis. También un caso de cefalea con hipertensión, un caso de hemorragia vaginal y un caso de dolor en el sitio de inyección con limitación de movilidad articular.

Las mujeres embarazadas fueron excluidas de recibir la vacuna. Sin embargo, algunas mujeres se embarazaron durante las primeras semanas o meses siguientes a haber recibido la inyección de vacuna o placebo. Pérdida reproductiva espontánea ocurrió en el 26% de las pacientes, tanto en las vacunadas como las del grupo placebo. Dentro de las mujeres que se embarazaron dentro de los 30 días de la vacuna, 5 dieron a luz recién nacidos con anomalías congénitas, en contraste con ninguna anomalía en el grupo receptor del placebo.

Las anomalías congénitas no tenían relación entre sí y fueron interpretadas por revisores expertos como no relacionadas con la vacuna.

Con respecto a la vacuna bivalente, esta es segura y bien tolerada. Eventos adversos en el sitio de punción incluyendo dolor, eritema hinchazón se reportó en el 94% de las pacientes vacunadas.

Efectos adversos sistémicos, que incluye dolores de cabeza, fatiga, síntomas gastrointestinales fueron reportados 86% casos, y fueron de una intensidad leve a moderada (22- 23).

No hubo muertes en el ensayo que se pudieran atribuir a la vacuna o al procedimiento.

En un último reporte sobre la vacuna bivalente, hecha en Florencia, Italia, concluye que esta vacuna no tiene efectos colaterales serios siendo lo más frecuente dolor en el sitio de inyección (Gasparini et al 2011).

### Duración de la protección

Actualmente hay poca información disponible acerca de la duración de la inmunidad inducida por la vacuna (36-38).

No hay una correlación de inmunidad en relación a los títulos de anticuerpos inducidos por las vacunas.

Por otro lado, es incuestionable que los programas de vacunación han sido y serán implementados antes de que se conozca cual es toda la potencial duración de la protección con las vacunas. Si se va a requerir

dosis de sobrecarga o revacunación no se sabe ahora. Por el momento las predicciones se basan en estudios de fase III y modelos matemáticos. La vacuna bivalente induce una respuesta inmune más intensa y sostenida que la cuadrivalente. La inmunogenicidad de la vacuna bivalente, contra el VPH 16 y VPH 18 ha sido demostrada hasta 8.4 años. Los datos de inmunogenicidad para la vacuna cuadrivalente hasta 5 años muestran que la respuesta inmune contra el VPH 18 decae después del cuarto año. Sin embargo, alta eficacia contra la infección por VPH y contra las lesiones cervicales de alto grado asociadas con VPH 16-18 ha sido demostrada hasta 8.4 años y 5 años para la vacuna bivalente y cuadrivalente respectivamente. La protección cruzada contra Virus VPH no presente en la vacuna existe y pareciera ser más potente con la vacuna bivalente. Sin embargo, ambas vacunas pueden otorgar suficiente inmunogenicidad para conferir protección a largo plazo.

Seguimiento de esta condición es esencial.

### EDAD DE VACUNACIÓN

Hay algunos factores que se deben tener en cuenta cuando se recomienda la edad de vacunación: duración de la protección, edad de la eficacia óptima y planes factibles de distribución de la vacunación.

Como se ha mencionado antes, la data de duración de la protección es limitada por ahora. Hay sin embargo, algunos conceptos claros al respecto: Es importante vacunar a las pacientes antes de la edad en que la exposición al VPH es probable que ocurra.

El límite inferior de edad para los estudios de eficacia con la vacuna tetravalente fue de 16 años y con la bivalente fue de 15 años.

Como la vacuna es preventiva, es importante considerar el riesgo previo de infecciones, el cual es mejor estimado con la información de actividad sexual previa.

En EE.UU., de acuerdo a data del National Survey, el 24% de las mujeres, reporta ser sexualmente activa a los 15 años, 40% a los 16 años y 70% a los 18 años (28).

La adquisición del VPH ocurre generalmente muy cerca después del debut sexual.

Desde el punto de vista de salud pública, la vacunación de rutina antes del inicio sexual o muy precoz después es importante para lograr efectividad óptima.

Dado que el VPH es altamente prevalente en la población sexualmente activa y el promedio de parejas sexuales para las mujeres entre 19-26 años es de 3-4, la probabilidad de previa exposición al VPH de al menos un serotipo de alto riesgo es alta. Por lo tanto, el beneficio poblacional potencial de la vacunación preventiva para HPV en mujeres de edad 19-26 es disminuido (29, 30).

La decisión de recomendar la edad de vacunación, a título individual, enfrentando al paciente y o, sus padres, debería ser antes de la edad de riesgo de inicio sexual. Esta es variable, en nuestro país, dependiendo de una multiplicidad de factores. Sin embargo, nos parece más seguro hacerlo precoz en la enseñanza media.

Para decidir la edad de vacunación desde una perspectiva de un programa nacional se requiere idealmente estudios locales que nos oriente a conocer mejor la conducta sexual de nuestros adolescentes.

## VACUNACIÓN EN HOMBRES

La vacuna tetravalente fue aprobada para uso en hombres, recientemente en EE.UU. También la vacuna bivalente ha sido ensayada en hombres de 10 a 18 años, con el objetivo de evaluar inmunogenicidad y seguridad.

La vacunación en hombres se recomendará con el objeto de prevenir verrugas anogenitales en hombres e indirectamente infección y neoplasia anogenital y verrugas en mujeres y parejas masculinas.

También se recomendará con el objeto de prevenir cáncer anal, de pene, oral y de cabeza y cuello.

Por último, tendría impacto en la prevención de la papilomatosis respiratoria juvenil en sus hijos.

Modelos matemáticos han mostrado que si la cobertura de la vacuna es alta, la vacunación en hombres sumada a la de las mujeres va a ofrecer poco beneficio adicional en prevenir enfermedad cervical relacionada al VPH.

Data disponible que se desprende de modelos matemáticos sugieren que la vacunación en hombres pudiera no ser costo-efectiva para la prevención del cáncer de cuello en la mujer (39) (40).

Si la cobertura de la vacuna es alta, un programa que vacuna sólo a la mujer es probable que proteja a los hombres que tienen sexo con parejas mujeres, contra los VPH 6-11-16-18, a través de inmunidad conjunta.

Si la cobertura de vacunación en mujeres es baja, como puede ocurrir en países de bajos recursos, el modelo sugiere que la vacunación de ambos, mujeres y hombres, puede ser más efectiva en prevenir enfermedad del cuello uterino relacionada con VPH (41).

## VACUNACIÓN Y PESQUISA TRADICIONAL

La reducción del riesgo de cáncer de cuello uterino en un 70% o más pasa a ser una posibilidad teórica que depende del número de tipos de VPH carcinogénicos eventualmente incorporados o incluidos en futuras vacunas profilácticas para VPH. También dependerá del porcentaje de la población vacunada. Sin embargo, aún en las mejores circunstancias, pasaran varias décadas antes de que esto llegue a ser realidad.

La vacunación de niñas jóvenes no tendrá un impacto sustantivo en la tasa de cáncer invasor de cuello hasta que ellas alcancen la edad media de diagnóstico de esta condición, que son los 48 años.

Por último, las tasas de cáncer de cuello dependerán de:

- El grado de cobertura de la vacuna en la población en riesgo.
- Número de tipos de VPH carcinogénicos incluidos en la vacuna preventiva.

- La durabilidad de la protección.
- Si la comunidad médica y el público continúan adherentes a las recomendaciones de pesquisa tradicional.

Si la protección inmunológica se debilita con el tiempo, la vacunación de rescate o "Booster" será necesario para proveer protección ininterrumpida. Sin embargo, la protección de la población dependerá del porcentaje de ésta recibiendo el "Booster" y la eficacia de éste.

Si la disponibilidad de las vacunas profilácticas conduce a una disminución en la participación en los programas de pesquisa tradicional, se pueden desarrollar cánceres que de otro modo se habrían prevenido.

Mucho después de que las vacunas VPH hayan sido introducidas, las mujeres continuarán requiriendo de pesquisa tradicional para prevenir cánceres que ocurran por los otros tipos de VPH carcinogénicos que no están presente en la vacuna.

El programa de pesquisa tradicional, también se necesitará que continúe protegiendo a mujeres que no se vacunarán y a las que están infectadas pre vacunación.

Estas realidades hacen ser más cauto con la relajación con el método tradicional. La prematura relajación con el sistema tradicional de control de cáncer puede potencialmente causar aumento de la incidencia de cáncer de cervix invasor.

La pesquisa tradicional con el test de papanicolaou en primera línea continuará siendo necesario en el futuro cercano.

## CONCLUSIÓN

Si la duración de la inmunidad es larga, o puede ser adecuadamente extendida a través de refuerzos de vacunación, la alta eficacia observada en estudios fase II y III sugiere que la población de mujeres que reciben inmunización preventiva experimenten una reducción en la morbilidad y mortalidad asociada a la enfermedad anogenital provocada por el VPH.

La promesa de una vacunación preventiva desde un punto de vista de salud pública, puede ser entendida y aceptada sólo si la vacunación puede alcanzar aquellos grupos de mujeres a quienes el acceso a la pesquisa tradicional de cáncer de cuello uterino es limitado.

El efecto protector de la vacunación en adolescentes y mujeres jóvenes en las que es menos probable que se hagan Papanicolaou regularmente debería ser de gran magnitud comparado con aquellas mujeres que se hacen el test de Papanicolaou habitualmente.

Aún cuando la vacunación VPH para la prevención de cáncer de cuello se está promoviendo e introduciendo, es crucial destacar que las mujeres deben seguir haciéndose Papanicolaou regularmente, independiente de si han sido vacunadas o no.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. www.minsal.cl
2. Arosi S, Sankaranayanan R, Parkin DM. Incidence and Mortality of cervical cancer in Latin America. *S Pub Mex* 2003;45 (suppl) 306-314.
3. Munger K, Baldwin A, Edwards KM, Hayakawa H, Nguyen CL, Owens M, et al. Mechanisms of Human Papillomavirus-induced Oncogenesis. *J Virol* 2005; 78: 11451-60.
4. Muñoz, N, Bosch, F.X., De Sanjose, S., et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
5. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer Worldwide. *J Pathol* 1999; 189:12-19.
6. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, 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;87:796-802.
7. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Human papillomavirus smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* 2004;101:270-280.
8. Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1890-1900.
9. Herrero R, Castellsague X, Pawlita M, et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1772-1783.
10. Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1890-1900.
11. Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol* 1995;33:2058-2063.
12. Ferreccio C, Prado R, Luzoro A, Ampuero S, Snijders P, Meijer C, et al. Population based prevalence and age distribution of VPH among women in Santiago, Chile. *Cancer Epidem, Biomarkers and Prev* 2004;13:2271-76.
13. Escudero P. Infección genital por virus Papiloma humano. Aspectos en clínica ginecológica. *Rev Chilena de Obstetricia y Ginecología* 1996;61(2).
14. Ojeda JM, Godoy J, Aguayo F, Donoso I, Napolitano C, Olave E, et al. Detección e identificación de virus Papiloma en muestras cervicales mediante técnicas moleculares. *Revista Chilena de Infectología* 1992;2:98-102.
15. Melo A, Montenegro S, Hooper T, Capurro I, Roa JC, Roa IE. Tipificación del virus papiloma humano (VPH) en lesiones preneoplásicas y carcinoma del cuello uterino en mujeres de la IX región Chile. *Rev Med de Chile* 2003;131:1382-1390.
16. Bosch FX, Manos MM; Muñoz N, Sherman M, Cansen AM, Peto J, and the IBSCC Study Group. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:796-802.
17. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PF, Vaccarella S, Ferreccio C, and the IARC HPV Surveys Study Group. *The Lancet* 2005;366:991-98.
18. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Aulka KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus type 6, 11, 16, and 18 L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6:271-8.
19. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006;95:1459-66.
20. Garland SM, Hernández-Avila M, Wheeler C, Pérez G, Harper D, Leodolter S. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital disease. *N Engl J Med* 2007;356:1928-43.
21. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human Papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-27.
22. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. *Lancet* 2004;364:1757-65.
23. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins C, 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;367:1247-55.
24. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003;157:218-226.
25. Rylander E, Ruusuvaara L, Almstromer MW, et al. The absence of vaginal human papillomavirus 16 DNA in women who have not experienced sexual intercourse. *Obstet Gynecol* 1994;83:735-737.
26. Abma JC, Martínez GM, Mosher WD, Dawson BS. Teenagers in the United States: sexual activity, contraceptive use, and childbearing, 2002. *Vital Health Stat* 23 2004;1-48.
27. Santelli JS, Brener ND, Lowry R, et al. Multiple sexual partners among U.S. adolescents and young adults. *Fam Plann Perspect* 1998; 30:271-275.
28. Mosher WD, Chandra A, Jones J. Sexual behavior and selected health measures: men and women 15-44 years of age, United States, 2002. *Adv Data* 2005; 362:1-55.
29. Santelli JS, brener ND, Lowry R, et al. Multiple sexual partners among U.S. adolescents and young adults. *Fam Plann Perspect* 1998;30: 271-275.
30. Mosher WD, Chandra A, Jones J. Sexual behavior and selected health measures: men and women 15-44 years of age. United States, 2002. *Adv Data* 2005; 362:1-55.
31. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347:1645-1651.
32. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;107:18-27.
33. Emeny RT, Wheeler CM, Jansen KU, et al. Priming of human papillomavirus type 11-specific humoral and cellular immune responses in college-aged women with a virus-like particle vaccine. *J Virol* 2002; 76:7832-7842.
34. Kadish AS, Einstein MH. Vaccine strategies for human papillomavirus-associated cancers. *Curr Opin Oncol* 2005;17:456-461.
35. Derkay CS, Darrow DH. Recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006;115:1-11.
36. Ho GY, Biernan R, Beardsley L, et al. Natural history of human papillomavirus type 16 virus-like particle antibodies in young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:110-116.

- 37.** Carter JJ, Koutsky LA, Wipf GC, et al. The natural history of human papillomavirus type 16 capsid antibodies among a cohort of university women. *J infect Dis* 1996;174:927-936.
- 38.** Kirnabauer R, Hubbert NL, Wheeler CM, et al. A virus-like particle enzyme-linked immunosorbent assay detects serum antibodies in a majority of women infected with human papillomavirus type 16. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:494-499.
- 39.** Barnabas RV, Laukkanen P, Koskela P, et al. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modeling analyses. *PLoS Med* 2006;3:e138.
- 40.** Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis* 2003;9:37-48.
- 41.** Garnett GP. Role of herd immunity in determining the effect of vaccines against sexually transmitted disease. *J Infect Dis* 2005;191 (suppl):S97-S106.
- 42.** Roa JC y cols *Int Gynaecol Obstet* 2009 May; 105(2):150-3.
- 43.** Ferreccio C y cols *BMC Public Health*. 2008 Feb 28;8:78.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.