

La vacuna contra el virus del papiloma humano: ¿primer paso hacia la erradicación del cáncer de cérvix?

El virus del papiloma humano (VPH) es el agente causal de la enfermedad de transmisión sexual (ETS) más frecuente en el ámbito mundial. Su relevancia estriba no sólo en su carácter de ETS, sino también en la relación demostrada entre la infección por algunos tipos del VPH y el cáncer de cérvix y otros tumores del tracto anogenital masculino y femenino¹⁻³. Se estima que el VPH se halla en prácticamente la totalidad de casos de cáncer de cérvix, en el 30-70% de los cánceres de vulva, el 40-50% de los vaginales, el 70-80% de pene, en un número importante de tumores del canal anal y en uno de cada 4 casos de cáncer de la cavidad oral y la orofaringe¹⁻³.

La presencia del virus es una causa necesaria pero no suficiente para el desarrollo del cáncer de cérvix y sus lesiones precursoras^{2,4}. La mayor parte de las infecciones cursa de forma asintomática y en el 80-90% de los casos se resuelve espontáneamente, mientras que los casos restantes evolucionan a lesiones displásicas o neoplasia. En esta evolución están implicados factores como la inmunidad del huésped, otros relacionados con el estilo de vida (inicio temprano de las relaciones sexuales, número de parejas, contacto con parejas de alto riesgo, elevada paridad, consumo de tabaco, uso prolongado de anticonceptivos orales, etc.) y los antecedentes de infección con el virus del herpes simple tipo 2 o *Chlamydia trachomatis*^{1,3,5}.

La incidencia de cáncer de cérvix varía mucho según las zonas geográficas. En el año 2000 se calcula que en todo el mundo se produjeron 470.606 nuevos casos de cáncer de cérvix y 233.372 muertes, el 80% de ellas en países con bajos ingresos, donde el cáncer de cérvix constituye, junto con el cáncer de mama, la principal neoplasia en las mujeres^{4,6}. España es uno de los países con una menor incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix (7,6 y 2,2 casos anuales por 100.000 mujeres, respectivamente, en 2002)^{3,7}. A pesar de ello, se estima que en nuestro país entre 700.000 y 1,4 millones de mujeres están infectadas por el VPH. En Europa, cerca 33.500 mujeres europeas son diagnosticadas de cáncer de cuello uterino y 15.000 mueren anualmente debido a esta enfermedad. Las tasas de mortalidad más elevadas se observan en América central, en el este de África y Melanesia, donde se sitúan por encima de 40 casos anuales por 100.000^{2,4,6}. Algunos autores han sugerido la hipótesis de que el fenómeno inmigratorio tan im-

portante experimentado en los últimos años en nuestro país podría implicar en el futuro cambios en la epidemiología de la infección por el VPH, al igual que ha sucedido con otras enfermedades infecciosas con incidencias muy bajas, en las que se ha observado un aumento del número de nuevos casos e incluso han llegado a producirse brotes epidémicos por casos importados.

La introducción del cribado del cáncer de cérvix y sus lesiones precursoras ha supuesto una importante reducción de la tasa de incidencia de cáncer de cérvix en los países desarrollados, pero no en los países en desarrollo, donde la accesibilidad al cribado es mucho menor⁸. Este hecho, unido a la magnitud del problema y a la constatación de la presencia del virus en casi la totalidad de las neoplasias de cérvix diagnosticadas, ha motivado la búsqueda de una vacuna que incluyera los principales genotipos implicados en la oncogénesis de esta enfermedad.

Recientemente se han desarrollado 2 vacunas inactivadas contra el VPH, una bivalente y otra tetravalente^{2,9-12}. Ambas contienen proteínas recombinantes de los genotipos 16 y 18, relacionados con el 70% de los casos de cáncer de cérvix en todo el mundo. La tetravalente incorpora, además, los genotipos 6 y 11 del VPH, que producen displasias cervicales leves y la gran mayoría de las verrugas genitales^{1,4,5,9}.

Ambas vacunas se han probado en mujeres con edades similares, entre 15 y 26 años. La tetravalente ha sido estudiada también en niños y adolescentes de ambos sexos de 9 a 15 años, y la bivalente en niñas de 10 a 14 años, sin hallar diferencias en la seroconversión. No se dispone aún de datos sobre su efectividad en hombres adultos. La tasa de seroconversión es del 100% en todos los casos y su efectividad para prevenir infecciones y lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino producidas por los genotipos utilizados para la vacunación contra el VPH es de prácticamente el 100%^{4,5}. No se han observado efectos secundarios relevantes tras su administración y la duración de su efectividad se mantiene, según los datos disponibles en la actualidad, al menos durante 4,5 años^{9,11}. La vacuna bivalente, según una publicación reciente, podría proporcionar una posible inmunidad cruzada con otros genotipos de VPH de alto grado (VPH 45 y VPH 31), que se deberá confirmar en otros estudios¹¹.

Los resultados obtenidos en los distintos ensayos clínicos realizados muestran que la vacuna es efectiva para prevenir lesiones si se administra antes de la infección, pero no modifica la evolución de la enfermedad una vez producido el contagio; de ahí la importancia de vacunar antes de la exposición al virus. Por este motivo, la estrategia vacunal recomendada en algunos países (USA, Unión Europea) es la vacunación de niñas en la preadolescencia antes de que inicien la actividad sexual. Ambas vacunas, la tetravalente y la bivalente han sido aprobadas recientemente por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para su uso en la Unión Europea^{9,13}.

La magnitud del efecto de la inmunización con vacunas preventivas en la incidencia de cáncer de cérvix sólo se podrá observar a largo plazo, dada la larga latencia de la infección por el VPH hasta desarrollar la enfermedad. Por este motivo, es importante seguir investigando para desarrollar vacunas terapéuticas que permitan modificar la evolución de las infecciones y las lesiones displásicas existentes. Actualmente están en fase de investigación varias vacunas terapéuticas cuyo objetivo es inducir mecanismos inmunológicos capaces de reconocer y eliminar células infectadas, así como evitar la recurrencia de las lesiones. En algún estudio en fase I se han observado mejorías clínicas en pacientes con lesiones CIN/VIN 2-3; sin embargo, los resultados obtenidos en los distintos ensayos son dispares^{2,8}.

Las vacunas disponibles en la actualidad han demostrado ser efectivas únicamente para prevenir lesiones producidas por los genotipos incluidos en la vacuna y, por tanto, no previenen el 100% de las lesiones. Por este motivo, la vacunación no puede sustituir la adopción de medidas preventivas y se debe seguir recomendando la utilización de preservativos y la realización periódica del cribado de cáncer de cérvix en mujeres sexualmente activas.

En países desarrollados, con incidencias bajas de la enfermedad y programas de cribado poblacionales, el impacto de la vacunación posiblemente será bastante menor que en los países en vías de desarrollo, donde el cribado de lesiones cervicales está poco extendido. En estos países, la vacunación de adolescentes antes del inicio de la actividad sexual, en cambio, puede tener una repercusión muy importante en la disminución de la incidencia del cáncer de cérvix, con una buena relación coste-beneficio^{2,4}. El avance que supone el desarrollo de estas vacunas, para lograr su objetivo, debería ir acompañado de estrategias para conseguir amplias coberturas vacunales y su administración de forma gratuita o a un bajo coste en aquellos países en los que la incidencia y la mortalidad son elevadas⁴. En investigaciones futuras se deberá aportar nuevos datos sobre la eficiencia a largo plazo de la vacuna, la duración de la inmunidad producida, la necesidad de administrar dosis de recuerdo y la efectividad en embarazadas e inmunodeprimidos, especialmente en infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y realizar un estrecho

seguimiento de la seguridad de estas vacunas. También será preciso analizar los beneficios de vacunar a los varones, a mujeres de edades superiores a las priorizadas actualmente y la posibilidad de desarrollar vacunas que contengan un mayor número de genotipos de alto riesgo oncogénico o vacunas combinadas preventivas y terapéuticas a la vez.

Como ya se ha apuntado, en el futuro se deberá determinar cuál es la mejor estrategia vacunal en cada población para lograr una mayor eficiencia^{4,14}. La reducción en la incidencia y la mortalidad de la enfermedad, en caso de confirmarse, también podría llevar a modificar en el futuro las recomendaciones de cribado.

La vacuna contra el VPH supone un gran avance en el campo de la prevención, ya que por primera vez se dispone de una vacuna que puede prevenir un cáncer.

Este gran avance, que podría beneficiar a miles de mujeres anualmente, se puede ver obstaculizado por barreras culturales: la vacunación de menores para prevenir una infección de transmisión sexual ha suscitado ya reticencias en algunos sectores, por entender que podría promover un inicio más precoz de las relaciones sexuales entre los adolescentes o dar una falsa percepción de seguridad. Será labor de los profesionales sanitarios transmitir la relevancia de evitar la infección por el VPH, destacar la importancia de disponer de la primera vacuna para prevenir un cáncer y evitar transmitir una sensación de falsa seguridad. Al mismo tiempo, deberemos seguir insistiendo en la importancia de adoptar sistemáticamente medidas de protección mediante la utilización de preservativos para conseguir la prevención simultánea de otras enfermedades de transmisión sexual para las que aún no disponemos de vacunas ni tratamientos efectivos, como es el caso de la infección por el VIH.

Eva Comín Bertrán

Medicina de Familia y Comunitaria. CAP Pare Claret. Barcelona. España.

Bibliografía

1. Puig-Tintoré LM, Alba Menéndez A, Bosch FX, Castellsagué X, Coll Capdevila C, Cortes Bordoy, et al. La infección por papilomavirus. Documento de Consenso SEGO-SEC. Madrid: AEPCC Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia SEGO; 2002.
2. López-Tápper Irazabal L, Machan K, Rodríguez Vaquero G, Roldán Baños S. Vacunas frente al papiloma humano, ¿una esperanza o una realidad contra el cáncer de cérvix? 2006 [citado 15 Feb 2007]. Disponible en: http://www.ucm.es/info/dosis/Preventiva/jor_xii/papiloma.pdf
3. Pareja-Bezares A, Méndez-Díez C. La infección por el virus del papiloma humano. FMC. 2006;13:271-8.
4. OMS. Preparación de la introducción de las vacunas contra el virus del papiloma humano. Orientaciones normativas y programáticas para los países. OMS, 2006 [citado 15 Feb 2007]. Disponible en: <http://www.who.int/reproductive-health/publications/es/hpvvac-cines/text.pdf>

5. Sanjosé S, Castellsagué X, Bosch FX. Infecciones por virus del papiloma humano y cáncer de cuello uterino. *AMF*. 2006;2:452-8.
6. Pan American Health Organization. Cervical Cancer in Latin America and the Caribbean: Fact Sheet 2001 [citado 15 Feb 2007]. Disponible en: <http://www.paho.org/English/AD/DPC/NC/cbriefsnapshot.htm>
7. Marzo-Castillejo M, Bellas-Beceiro B, Nuin-Villanueva M, Cierco-Peguera P, Moreno-Baquerano M, Rubio-Toledano L. Prevención del cáncer. *Aten Primaria*. 2005;36 Supl 2:47-65.
8. Mahdavi A, Monk BD. Vaccines against Human Papillomavirus and cervical cancer: promises and challenges. *Oncologist*. 2005;10:528-38.
9. European Medicines Agency (EMA). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Gardasil [citado 15 Feb 2007]. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/H-703-PI-es.pdf>
10. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, 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 randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:1757-65.
11. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Mosciki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4-5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet*. 2006;367:1247-55.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2007;56:1-24.
13. European Medicines Agency (EMA). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Cervarix [citado 04/10/07]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cervarix/H-721-es1.pdf>
14. Grupo de Trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Virus del Papiloma humano. Situación actual, vacunas y perspectivas de su utilización. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 20-febrero-2007.