

ANEXO 2

Documento de información para profesionales sanitarios sobre el virus del papiloma humano, el cáncer de cuello de útero y su prevención (Foro Atena)

1) El virus del papiloma humano (VPH) es un virus de transmisión fundamentalmente sexual: se requiere contacto directo de piel o mucosas y es necesario un acceso a las capas basales del epitelio para la colonización vírica. Por esta razón, el coito vaginal/anal es una práctica de riesgo para la infección: la unión del epitelio escamoso y columnar del cuello uterino y la línea pectínea rectal son zonas de alta actividad celular, lo que facilita el anclaje vírico.

Su transmisibilidad es alta, por encima de la de otros agentes sexualmente transmitidos, incluido el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

2) La prevalencia de la infección por VPH es muy elevada en las mujeres sexualmente activas: 4 de cada 10 mujeres presentan infección por el VPH al año de su primera relación sexual y 6 de cada 10 al segundo año.

– Hasta un 80% de las mujeres sexualmente activas se han infectado por el VPH en algún momento de su vida.

– En la mayoría de los casos la infección se elimina espontáneamente en unos meses. Más del 50% de las mujeres infectadas por el VPH aclaran la infección en menos de 6 meses y 8 ó 9 de cada 10, a los dos años.

– En España, en el año 2002, entre un 8 y un 10% de las mujeres hasta los 30 años son portadoras del VPH tras el inicio de las relaciones sexuales. Después de esta edad la prevalencia disminuye y a partir de los 35 años se mantiene estable en unos valores situados entre el 3 y 5%.

3) Se han identificado más de 200 genotipos de VPH de los cuales aproximadamente 40 pueden infectar el tracto anogenital. Se consideran diferentes tipos cuando las diferencias en la composición de aminoácidos de las proteínas L1 que conforman la cápside supera el 10%

– Datos procedentes de estudios caso-control sobre asociación entre infección por el VPH y cáncer de cérvix han identificado 15 tipos víricos como de alto riesgo (AR) oncogénico (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82); tres tipos de probable alto riesgo (26, 53 y 66), y 12 tipos de bajo riesgo (BR) (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 y CP6108).

– Los tipos de VPH de AR (15) se diferencian de los VPH de BR en su capacidad de bloqueo de la p53 y del genRb, genes reparadores del ADN celular dañado.

– Los VPH 16 y 18 son los responsables del 70-75% de los cánceres cervicales y la mayoría de otros cánceres del VPH dependientes.

4) La evidencia de primer nivel establece que el agente etiopatogénico necesario de las lesiones precursoras y del cáncer de cuello uterino son los VPH de AR. Sin VPH no hay cáncer de cérvix.

5) Se consideran factores de riesgo de adquisición del VPH:

– Inicio precoz de las relaciones sexuales.

– Múltiples compañeros sexuales.

– Compañero sexual con conducta sexual de riesgo.

6) Existen cofactores que incrementan el riesgo de persistencia y/o progresión de la infección por el VPH a cáncer de cérvix:

– Cofactores víricos:

a) Genotipo vírico: los VPH de AR 16 y 18 tienen el mayor riesgo de persistencia y progresión.

b) Carga vírica por unidad celular (CVUC): es un marcador de infección persistente y en ocasiones se relaciona con la integración del ADN vírico en el ADN del huésped, paso probablemente asociado a la progresión.

– Cofactores medioambientales:

a) Paridad. Las mujeres con 3 ó 4 partos e infección por el VPH de AR tienen 2,6 veces más riesgo de presentar un cáncer que las nulíparas.

b) Anticonceptivos hormonales. Las mujeres con infección por el VPH de AR usuarias a largo plazo de anticoncepción hormonal presentan un incremento significativo del riesgo de sufrir cáncer de cérvix en comparación con las no usuarias.

c) Tabaco. Las mujeres fumadoras con infección por el VPH de AR incrementan de 2 a 4 veces su riesgo de sufrir cáncer de cérvix frente a las no fumadoras.

d) Inmunodepresión (trasplantados, infección por el VIH).

e) Infecciones asociadas a la infección por el VPH de AR: principalmente herpes simple tipo 2 o *Chlamydia trachomatis*.

7) El cáncer de cérvix es el segundo cáncer más frecuente entre las mujeres en el mundo y el primero en los países en vías de desarrollo, con una incidencia global estimada de 470.000 nuevos casos por año, ocasionando aproximadamente 233.000 muertes en el mundo.

En España, cada año 2.000 mujeres son diagnosticadas de cáncer de cérvix, de las que unas 800 morirán por su causa.

La tasa media española de incidencia del cáncer de cérvix está sobre 7,6 casos por cada cien mil mujeres al año, tasa situada en la franja media/baja europea. En España existen grandes diferencias territoriales, con un rango que va de 4 casos por cada cien mil mujeres en Cuenca a 12 casos por cada cien mil mujeres en Mallorca.

8) También se ha demostrado relación de causalidad entre el VPH y el cáncer de vagina (100%), de vulva (20-40%), de ano (70%), de pene (40%) y cáncer de orofaringe.

9) La respuesta cito-histológica aguda a la presencia del VPH es la neoplasia intraepitelial de cérvix (CIN) grado I, con un altísimo porcentaje (\pm 80%) de resolución espontánea en un plazo de 2 años.

10) Es necesaria la persistencia de VPH-AR para situarse en situación de riesgo de desarrollar CIN grado III, con una alta capacidad de progresión a cáncer invasor (\pm 85%). La prevalencia de la CIN III comunicada por los registros poblacionales españoles se sitúa sobre 30 casos por cada cien mil mujeres, con un pico que se acerca a 90 casos por cien mil entre los 30 y los 35 años. El VPH 16 es el tipo que más capacidad de persistencia presenta.

11) No está definido con precisión el concepto de "persistencia". Los datos referenciados en la literatura parecen haber trasladado el punto de cronicidad de 6 a 12 meses, habiendo ya informaciones que apuntan que quizá 24 meses sea un intervalo más adaptado a la historia natural del proceso.

12) Un 4% de las portadoras crónicas del VPH de AR desarrollarán una CIN III a los 3 años y un 7% a los 10 años. Con VPH y citología negativos no se desarrolla CIN III en tres años, con un riesgo inferior al 1% de desarrollarlo en 10 años.

13) La prevención de la infección por el VPH pasa por el desarrollo de vacunas profilácticas basadas en la proteína estructural L1 y en técnicas de ingeniería genética que permiten su expresión. La proteína L1 puede auto-ensamblarse y formar partículas similares al virus (*virus-like particles* [VLP]) cuando es expresada en células eucariotas. Estas VLP no solo se asemejan morfológica y antigénicamente a los viriones nativos, sino que además son capaces de inducir títulos elevados de anticuerpos neutralizantes en modelos animales y también en seres humanos. Las VLP son estrictamente inmunogénicas, no oncogénicas, por lo que su seguridad es absoluta.

14) Existen en la actualidad dos vacunas en desarrollo: una vacuna bivalente HPV-16 y 18 formulada con un nuevo sistema adyuvante denominado AS04 y una vacuna tetravalente HPV-16, 18, 6 y 11 adyuvada con sales de alu-

minio. El AS04 es una combinación de sales de aluminio con MPL (3-deacil monofosforil lípido A), un derivado detoxificado de un lipopolisacárido de *Salmonella minnesota*. El AS04 ha demostrado activar la inmunidad innata *in vitro*, aumentar las concentraciones de anticuerpos frente al aluminio e incrementar la estimulación de los linfocitos B de memoria frente al aluminio.

Los ensayos clínicos de fase II y III realizados hasta la fecha demuestran que estas vacunas son seguras, inmunogénicas y altamente eficaces para la prevención, no solo de la infección persistente por los tipos víricos incluidos en la vacuna, sino también para la prevención de la CIN II-III y el adenocarcinoma *in situ*, considerados los precursores inmediatos y necesarios del carcinoma invasor de cuello uterino.

– Los resultados de la vacuna tetravalente sugieren que esta vacuna pueda ser eficaz para la prevención de las verrugas genitales y de la neoplasia intraepitelial vulvar y vaginal.

– Datos preliminares sugieren que la vacuna bivalente, probablemente por el adyuvante AS04D, podría inducir una protección cruzada contra tipos no incluidos en la vacuna, filogenéticamente próximos a los tipos incluidos, el VPH 45 y el VPH 31. De confirmarse estos hallazgos el potencial preventivo de la vacuna bivalente para el cáncer de cuello uterino pasaría del 70% al 78-80%.

15) Al ser el VPH un virus de transmisión sexual, la población que debería ser vacunada de forma prioritaria son las niñas preadolescentes antes de tener sus primeras relaciones sexuales. Modelos matemáticos sugieren que la vacunación de niños y hombres sería coste-efectiva sólo cuando la cobertura en mujeres fuera limitada (inferior al 60-75%), pues aumentaría la inmunidad del grupo y el potencial preventivo global.

No hay datos sobre la eficacia de la vacuna en varones. Primeras informaciones en niños de 10 a 15 años registran que la inmunogenicidad conseguida es similar a la obtenida en niñas y mujeres jóvenes.

Se desconoce cómo la vacuna va a modular la transmisibilidad del VPH.

16) Si se lleva a cabo la vacunación de mujeres pre-adolescentes y adolescentes, el cribado continuará realizándose, prácticamente sin cambios, hasta que las generaciones vacunadas alcancen los grupos de edad diana de los programas de cribado. En las cohortes vacunadas, el impacto medible a corto plazo va a ser, probablemente, un menor número de resultados citológicos anómalos. Conocemos que, en España, este número porcentual se sitúa sobre el 4%. Los tests con sensibilidad baja –la citología entre ellos– tienen más problemas cuando la lesión a detectar es menos prevalente: por ello es posible que, en las poblaciones vacunadas, el test de determinación del VPH, muy sensible, pase a ocupar la primera línea de cribado, con la citología aplicada en los casos de infección por el VPH y la colposcopia en tercer escalón, recibiendo los casos con citología positiva. Este nuevo algoritmo de cribado, que incluye el inicio más tardío del programa (30-35 años), está siendo ensayado en la actualidad.