

Vacunación frente a la infección genital por el virus del papiloma humano: prevención del cáncer de cérvix

JOSÉ GARCÍA-SICILIA

Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España.
jgarcia-sicilia@terra.es

El desarrollo y la próxima comercialización de unas vacunas eficaces frente a la infección genital producida por los papilomavirus humanos (VPH), de aplicación en niñas previo a su inicio en las relaciones sexuales, tiene unas connotaciones inhabituales para el pediatra, como son: *a)* es una vacuna cuyo objetivo primordial es la prevención de un cáncer; *b)* va a ser la mujer la casi exclusiva beneficiaria de su aplicación, y *c)* ineludiblemente vamos a ser los pediatras quienes la indiquemos sin “disfrutar” de sus resultados, muchos años después.

La transmisión del VPH se produce, fundamentalmente, por contacto directo durante el coito, provocando infecciones subclínicas, cuya persistencia puede originar alteraciones con potencial evolución al carcinoma.

Puntos clave

La infección asintomática por papilomavirus humanos (VPH), de alto riesgo oncogénico, es obligadamente necesaria para desarrollar un carcinoma de cérvix uterino.

El contagio de estos VPH se realiza de forma casi exclusiva por vía sexual. Es la infección de transmisión sexual más difundida, y ocasiona medio millón de cánceres todos los años en el mundo.

La precocidad en el inicio de las relaciones sexuales, que en España se está adelantando llamativamente en las últimas décadas, facilita la infección, fundamental para la génesis del cáncer.

Las nuevas vacunas profilácticas, obtenidas por ingeniería genética, están demostrando una eficacia del 100% en la prevención de lesiones premalignas-cáncer de cérvix; son muy seguras y no infectan al carecer de ADN viral.

Las vacunas preventivas de la infección genital por VPH, de las que vamos a disponer a corto plazo, se aplicarán preferentemente en niñas preadolescentes y adolescentes.

La infección por el VPH es la segunda causa de cáncer en mujeres, y su dramática realidad es que aproximadamente se producen 650 muertes todos los días en el mundo a causa de un carcinoma de cérvix, el 80% de ellas en países en vías de desarrollo.

Agente etiológico

El VPH es un virus pequeño de la familia *Papovaviridae* de ADN circular con una cápside. Se han confirmado hasta el momento más de 100 tipos, con 8 genes de expresión temprana (E1-E8) que codifican proteínas responsables de la regulación y replicación, y 2 genes de expresión tardía (*L1-L2*), de secuencia compartida por todos los tipos, que expresan proteínas de ensamblaje de la cápside. Una región LCR controla la expresión de los oncogenes *E6-E7*.

Mediante técnicas de detección de ADN se han aislado 40 tipos de VPH en lesiones del tracto genital inferior, distinguiéndose los de bajo riesgo oncogénico (VPH-BR) y unos 15-20 de alto riesgo (VPH-AR) causantes del 100% de cánceres de cérvix¹, cuya secuencia, por orden de prevalencia², es la siguiente:

– VPH-BR: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81.

– VPH-AR: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82.

Epidemiología

Hasta en el 40% de mujeres de todo el mundo, en edad de mayor actividad sexual, se detecta VPH en el cérvix. Esta prevalencia oscila, en toda la población femenina española, con variaciones geográficas, entre un 3 y un 6%, que es una de las más bajas de Europa, lo que se correlaciona con una incidencia de cáncer de cérvix entre las más bajas del mundo.

El contagio se realiza por vía sexual, por contacto epitelial. Diversos cofactores aumentan el riesgo de infección, entre los que destacan la precocidad en el inicio de las relaciones sexuales y la promiscuidad propia o de cualquier compañero sexual. Los métodos de barrera ofrecen una protección incompleta.

La transmisión vertical es rara, aunque algunos lactantes pequeños pueden presentar una papilomatosis respiratoria recurrente³, al infectarse intraparto con condilomas maternos.

Biología de los VPH y oncogénesis

La infección por el VPH es una causa necesaria en la génesis del cáncer de cérvix⁴. Introducido el virus en las células basales del epitelio, permanece latente o expresa sus genes con la maduración de la célula que, cuando alcanza la superficie, éste ha generado proteínas L1 y L2 que han formado la cápside; se libera el virión al descamarse aquélla, perpetuando la infección y el ciclo de replicación. La persistencia prolongada de esta situación, en coincidencia con ciertos factores, fundamentalmente inmunitarios, favorece la integración del ADN viral en el genoma celular, y los genes *E6* y *E7* sintetizan las proteínas que bloquean las proteínas p53 y Rb inductoras de la apoptosis de la célula infectada, como mecanismo de defensa, con lo que se inicia la transformación oncogénica.

Reacción del huésped

La primoinfección provoca una respuesta inespecífica en la que las células de Langerhans y los queratinocitos, tras la fagocitosis, presentan el antígeno a los linfocitos T-CD4+ que, con predominio de la interleucina (IL) 12, se activan hacia la vía TH1, induciendo inmunidad celular, de tal forma que los linfocitos T-CD8+ citotóxicos específicos, la IL-2 y el interferón gamma interfieren con la infección ya establecida impidiendo su persistencia y, por tanto, la potencial evolución carcinogénica. En ausencia de IL-12, se activa la vía TH2, con diferenciación en células plasmáticas de los linfocitos B y la producción de anticuerpos específicos frente a los antígenos virales, lo que impide nuevas infecciones exógenas.

Evolución de la infección

Cerca del 90% de las infecciones se resuelve espontáneamente, en unos 8 meses, quedando cierta protección tipo-

específica. Cuando persiste una infección latente, asintomática, se pueden originar alteraciones histológicas premalignas que, en un plazo variable de 10-15 años, evolucionarán a un carcinoma.

En esta progresión puede ser precipitante la incidencia de cofactores⁵, como las situaciones que condicionan hipoinmunidad, la multiparidad, la anticoncepción oral prolongada, el tabaquismo, los factores genéticos del huésped, las características del virus y la coincidencia con otras infecciones de transmisión sexual.

Normalmente, la infección sólo puede confirmarse determinando el ADN viral. La presencia de anomalías histológicas puede evidenciarse con técnicas citológicas. Las lesiones se pueden objetivar mediante colposcopia, y su grado mediante biopsia. En la tabla 1 se hace un resumen de su clasificación.

Importancia del cáncer de cérvix

Anualmente, se diagnostican cerca de medio millón de nuevos casos de cáncer de cérvix y fallecen unas 270.000 mujeres en el mundo. En España la cifra de nuevos casos oscila alrededor de 2.000 anuales, falleciendo la mitad. Es la primera causa de muerte por cáncer en países en vías de desarrollo.

Sistemas actuales de prevención del cáncer de cérvix

La citología mediante la técnica de Papanicolaou, desde 1950 ha permitido reducir, de forma espectacular la incidencia de cáncer de cérvix, al favorecer la detección y la actuación médica precoz antes de que las lesiones se malignicen. Pero estos programas sistemáticos de detección son costosos, difíciles de implantar, con un porcentaje no desdeñable de falsos positivos y negativos y, en cualquier caso, no evitan el desarrollo de las alteraciones premalignas.

En España, donde no están organizados estos programas, sólo un 49% de mujeres entre 40 y 70 años de edad se ha realizado una citología en los últimos 5 años. Además, la menor tasa de cobertura se da precisamente entre los grupos de mayor riesgo⁶.

Tabla 1. Clasificación de las lesiones premalignas

Citología (Papanicolaou)	Histología (biopsias)	
	Clasificación CIN	Clasificación OMS
ASC-US	Respuestas inflamatorias/reparativas	Respuestas inflamatorias/reparativas
L SIL	CIN-1	Displasia leve
H SIL	CIN-2	Displasia moderada
	CIN-3	Displasia grave
		Carcinoma in situ

ASC-US: atipia de células escamosas de significado indeterminado; CIN: neoplasia cervical intraepitelial; SIL: lesión escamosa intraepitelial (L, bajo grado; H, alto grado); OMS: Organización Mundial de la Salud.

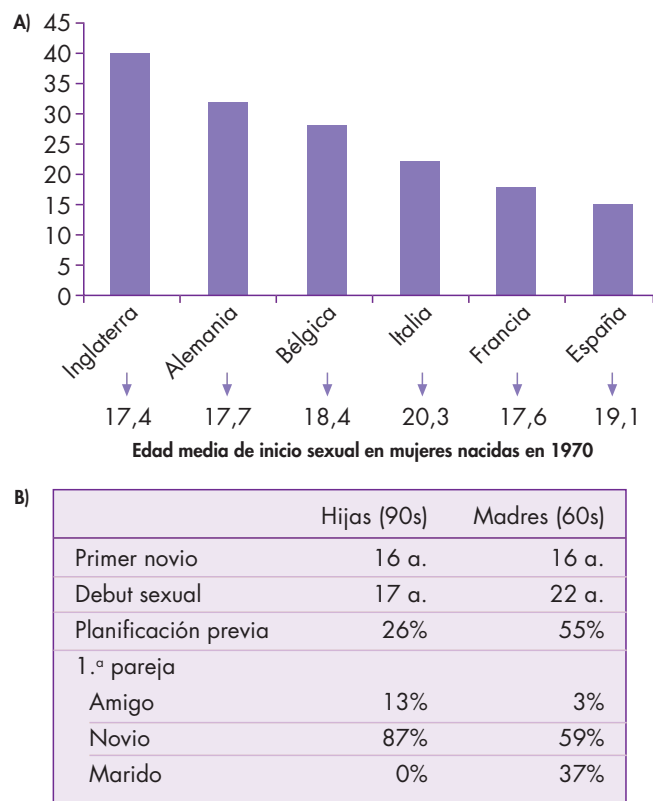


Figura 1. A) Porcentaje de mujeres de 15 años de edad que han iniciado sus relaciones sexuales. Tomado de Currie et al. Estudio Health Behaviour in School-aged Children (HBSC). Encuesta de 2001/2002. B) Estudio-encuesta “Tampax educa” (España 2005). Bozon Population et Societes. 2003;31:343. a.: años.

Inicio de las relaciones sexuales de las mujeres en España

Ya que no se puede asegurar la protección por cribado sistemático, y teniendo en cuenta la gran importancia de la precocidad del inicio de las relaciones sexuales, tanto para la primo infección como para el establecimiento de la infección persistente, necesaria para la evolución a la malignidad, seguramente por inmadurez inmunológica local en edades tempranas⁷, es importante conocer la edad de las primeras rela-

ciones y su evolución en los últimos años. En la figura 1 se pone de manifiesto que aunque el establecimiento de relaciones sexuales en nuestras jóvenes es más tardío que en otros países europeos, la edad de inicio se está adelantando de los 22 años de las madres de nuestras actuales adolescentes, a los 17 años, pasando por una media de 19 años en la cohorte de mujeres nacidas en 1970. Este adelanto progresivo del inicio sexual, factor relevante en la infección VPH-génesis de carcinoma de cérvix, va a repercutir indudablemente en la incidencia futura de esta patología en nuestro país.

Vacunas profilácticas de la infección por el VPH

Dos vacunas están a punto de comercializarse, basadas en las proteínas inmunógenas L1 de la cápside de los VPH 6, 11, 16 y 18 (la tetravalente de Sanofi Pasteur Merck Sharp Dhome [SPMSD]), y de los 16 y 18 la de Glaxo Smith-Kline (GSK). Ambas han sido obtenidas por ingeniería genética que, tras su purificación se autoensamblan dando lugar a estructuras tridimensionales, réplica exacta de la cubierta del virus con interior vacío, por lo que no infectan al carecer de ADN. Ambas vacunas protegerían aproximadamente frente a un 70% de los cánceres de cérvix, y la tetravalente, además, a casi el 90% de los condilomas genitales. Sus respectivas composiciones y características se detallan en la tabla 2. Se les añade un adyuvante para favorecer la respuesta TH1. En el caso de la vacuna bivalente, el adyuvante de sales de aluminio (AS04) combinado con monofosforil lípido A (MPL) parece relacionado con una elevada potenciación de la inmunorrespuesta humoral y de la respuesta TH1, relevante frente al establecimiento de infección persistente. La vacuna tetravalente ha demostrado una eficacia del 90% frente a la infección persistente y las lesiones genitales asociadas, en un seguimiento de 36 meses⁸, y frente a la aparición de neoplasia cervical intraepitelial en grados 2-3 y cáncer de cérvix a los 2 años del 100%. La vacuna bivalente induce una protección del 91% frente a la infección por los tipos incluidos, y del 100% frente a la infección persistente y aparición de lesiones histológicas, con una duración más prolongada y una titulación de anticuerpos 100 veces superior que la provocada por la infección natural⁹.

Tabla 2. Futuras vacunas antipapilomavirus

Laboratorio	GSK	SPMSD
Principio activo	VLP: 16, 18 (20, 20 g)	VLP: 16, 18, 6, 11 (20, 40, 40, 20 g)
Sistema de expresión de la proteína L1	Baculovirus	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Adyuvante	500 g Al (OH) ₃ ^a y 50 g MPL ^b	225 g Al (PO ₄) ^c
Indicación	Cáncer de cérvix	Cáncer de cérvix y condilomas
Pauta de vacunación	0, 1, 6 meses	0, 2, 6 meses
Vía de administración	Intramuscular	Intramuscular

GSK: Glaxo Smith-Kline; SPMSD: Sanofi Pasteur Merck Sharp Dhome.
^aHidróxido de aluminio.
^bMonofosforil lípido A.
^cFosfato de aluminio.

Comentarios

A la luz de los datos presentados, y ante la próxima disponibilidad de estas vacunas profilácticas, nos surgen una serie de interrogantes aún por resolver.

No sabemos si serán suficientes los tipos incluidos aunque, hoy por hoy, es prioritaria la inclusión de los tipos con mayor riesgo oncogénico. Los VPH 16 y 18 son los responsables de mas de un 70%¹⁰ de los cánceres de cérvix y ambos están incluidos en las vacunas disponibles.

Se desconoce si podría generarse una protección cruzada mediada por células que pudiesen controlar otros serotipos no incluidos en la vacuna. Se sabe que los VHP se han mantenido genéticamente estables durante más de 200.000 años¹¹, de forma que existen familias relacionadas filogenéticamente¹². En el estudio VHP-001 de la vacuna bivalente, se ha comprobado la eficacia frente a las infecciones persistentes y transitorias, así como frente a citologías anormales ocasionadas por serotipos no incluidos en la vacuna.

Con respecto al comportamiento de los tipos no incluidos, se cree que los refuerzos naturales por contactos cotidianos con una gran cantidad de VHP benignos impedirían la ocupación del nicho biológico por los tipos oncogénicos¹³.

Se sabe que la inmunogenicidad es muy superior en edades tempranas con muy poca reactogenicidad, por lo que la población diana de la vacuna¹⁴ serían las niñas; algunos autores incluso recomiendan que se considere antes de la edad promedio de la coitarquia (para prevenir la infección por abuso sexual, masturbación, etc.)¹⁵.

La vacuna se considera coste-efectiva junto a la realización de programas de cribado más tardíos y menos frecuentes¹⁶.

La necesidad de una dosis de recuerdo sería clínicamente rentable si la inmunidad protectora superase los 10 años.

La vacunación en varones presenta una dudosa relación coste-beneficio¹⁷.

Las vacunas frente a otras enfermedades de transmisión sexual son de difícil inclusión en programas para niños, dada la falta de aceptación por parte de los padres, las múltiples culturas y la posibilidad de que constituyan una invitación a la promiscuidad y relajación de la práctica de sexo seguro.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

■ Ensayo clínico controlado

1. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55:244-65.
2. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16:1-17.
3. Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis*. 2006;6:21-31.
4. ●● Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87:796-802.
5. Bosch FX, San José S. Human Papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of casualty. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;31:3-13.
6. Luengo Matos S, Muñoz van den Heynde A. Use of Pap tests for cervical cancer screening and factors related with use in Spain. *Aten Primaria*. 2004;33:229-334.
7. Lehtinen M, Paavonen J. Effectiveness of preventive human papillomavirus vaccination. *Int J STD AIDS*. 2003;14:787-92.
8. ●● Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6,11,16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol*. 2005;6:271-8.
9. ●● Harper DM, Franco EL, Wheeler C, 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.
10. Muñoz N, Bosch FX, Castellsague X, Díaz M, De Sanjosé S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer*. 2004;111:278-85.
11. Halpern A. Comparison of papillomavirus and immunodeficiency virus evolutionary patterns in the context of a papillomavirus vaccine. *J Clin Virol*. 2000;19:76-8.
12. Pastrana D, Vass W, Lowy D, Schiller J. NHPV 16 VLP vaccine induces human antibodies that neutralize divergent variants of HPV 16. *Viol*. 2001;279:361-9.
13. Luostarinen T, Geijerstam V, Bjorge T, Eklund C, Hakama M, Hakulinen T, et al. No excess risk of cervical carcinoma among women seropositive for both HPV 16 and HPV 6/11. *Int J Cancer*. 1999;80:818-22.
14. Stanley MA. Progress in prophylactic and therapeutic vaccines for human papillomavirus infection. *Expert Rev Vaccines*. 2003;2:381-9.
15. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, et al. Efficacy of human papillomavirus 16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia. A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2006;107:18-27.
16. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX, et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*. 2004;8:604-15.
17. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:1915-23.