

# VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

DR. ROBERTO YAZIGI I.

DR. TULIO RODRÍGUEZ A.

UNIDAD DE ONCOLOGÍA GINECOLÓGICA.

DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA.

CLÍNICA LAS CONDES.

## RESUMEN

*El cáncer de cuello uterino es el segundo más frecuente en mujeres en el mundo, y constituye una importante causa de mortalidad en nuestro país. La infección con el virus del papiloma humano es reconocida como un co-factor necesario para la génesis de este cáncer. La integración del genoma viral al genoma de la célula huésped altera el ciclo celular normal, favoreciendo su transformación neoplásica. El avance en la comprensión de esta relación virus-huésped ha conducido a diseñar una vacuna, cuyo objetivo final sería erradicar esta enfermedad. Este artículo da una perspectiva global del problema y una revisión del conocimiento actual respecto a la vacuna, recientemente implementada en nuestro país.*

## SUMMARY

*Cancer of the uterine cervix is the second most frequent cancer in women world wide, and constitutes an important cause of mortality in our country. The infection with the human papilloma virus has been recognized as a necessary co-factor in the genesis of this cancer. The integration of the viral genome into the host's genome will disrupt the normal cellular cycle and favor its neoplastic transformation. Advances in the understanding of the host-virus relationship has allowed the development of a vaccine against this virus, its final objective being the eradication of this disease. This paper gives a global perspective of the problem and a review of the current knowledge regarding the vaccine, currently available in our country.*

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino es el segundo cáncer más frecuente en las mujeres en todo el mundo (1). Según la Organización Mundial de la Salud, en 2006 se ha diagnosticado 500.000 casos nuevos, y más de 280.000 de estos morirán. La gran mayoría de estas pacientes pertenecen a áreas de pocos recursos, tales como África, América Central y Sud-América. Este cáncer generalmente afecta a mujeres entre las edades de 30 a 55 años. En Chile tiene una incidencia aproximada de 29 por 100.000 habitantes (2) y en cuanto a mortalidad, es responsable de la quinta causa de muerte por cáncer en mujeres (3).

Salvo excepciones, este cáncer es precedido por lesiones precursoras, denominadas neoplasia intra epitelial (NIE) o displasia, y son clasificadas como NIE de bajo grado (1) y de alto grado (2 y 3). Las lesiones de bajo grado tienen bajo potencial de transformación maligna, observándose la regresión espontánea de ellas en un gran porcentaje de los casos, aunque este proceso puede tomar varios años en producirse. Por otro lado, las lesiones de alto grado pueden progresar a cáncer hasta en un 30% de los casos, proceso que generalmente toma entre 10 y 15 años, dando entonces tiempo suficiente para ser tratadas con eficacia.

La relación que existe entre la infección por el virus del papiloma humano (VPH) y tanto las verrugas genitales, como las lesiones pre neoplásicas del tracto genital inferior y el cáncer de cuello uterino ha sido reconocida desde hace muchos años. En las últimas décadas se han hecho grandes avances en el estudio de la patogenia de esta relación, permitiendo finalmente el desarrollo de vacunas anti VPH con el propósito de erradicar esta enfermedad. Este artículo pretende dar una visión

global del problema y poner al día respecto a los últimos avances en la aplicación de esta vacuna.

## PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

### Citología

La prevención de este cáncer se logra a través de la detección de lesiones pre neoplásicas (NIE) mediante el examen citológico del Papanicolaou. La implementación de este examen en la prevención del cáncer de cuello uterino ha resultado en una dramática disminución hasta de un 70% tanto en la incidencia como en la mortalidad de este cáncer en los países más desarrollados, comprobando así la eficacia de los programas de detección. A modo de ejemplo, en Finlandia antes de la introducción del programa de detección nacional, la incidencia promedio de cáncer de cuello era de 15,4 casos por 100,000 mujeres-año. Después de la implementación de dicho programa la incidencia disminuyó a 2,7 casos por 100,000 mujeres-año. Más importantemente, la mortalidad producida por este cáncer descendió de 6,6 a 1,4 casos por 100,000 mujeres-año (4). Podría pensarse entonces, que teniendo un método tan eficaz para detectar lesiones precancerosas del cuello uterino y habiendo ya demostrado ampliamente su éxito, el cáncer de cuello debería ser un problema ya resuelto o en vías de resolución. Sin embargo, este no es el caso, muchos países siguen reportando tasas altas de este cáncer, y la razón es, que los programas de prevención son costosos, por lo que no han podido ser implementados de manera adecuada en los países en desarrollo, no dando cobertura por lo tanto a todas las mujeres expuestas a desarrollar esta enfermedad.

### Determinación de la presencia de DNA-VPH

Basado en el conocimiento de que el VPH es un cofactor necesario para el desarrollo de cáncer invasor, se ha intentado incorporar la determinación de la presencia viral en dichos programas de pesquisa, con el objeto de identificar grupos de pacientes de alto riesgo y permitir racionalizar los programas de prevención, optimizando el uso de recursos. Las técnicas más utilizadas son la de hibridación y análisis por reacción de polimerasa en cadena (PCR).

Es sabido que la infección transitoria con VPH es extraordinariamente prevalente, y que las mujeres que presentan infección persistente son las que están a mayor riesgo de desarrollar NIE y cáncer, y también es conocido que la prevalencia es mayor en mujeres jóvenes y va declinando con la edad. En un análisis, 36% de las mujeres menores a 25 años mostraron presencia de VPH comparado con sólo 2.8% de las mujeres sobre 45 años (5). Más aún, hasta un 70% de mujeres universitarias en Estados Unidos que son sexualmente activas presentan la infección (6). Debido a esta abrumadora tasa de infección, las estrategias de pesquisa se han focalizado en mujeres sobre 30 años de edad para poder obviar la identificación de infecciones transitorias, la mayoría de las cuales desaparecerán espontáneamente y no requerirán de estudio. Un meta análisis ha sugerido que como pesquisa inicial, la determinación viral tiene mayor sensibilidad que la citología pero una menor

especificidad para determinar la presencia de estas lesiones cervicales (7), generando en consecuencia un sinnúmero de evaluaciones innecesarias. Ha surgido entonces interés en la pesquisa dual, combinando la citología convencional con la determinación viral.

### Pesquisa dual: citología y determinación viral

Un estudio con seguimiento prolongado demostró que aquellas mujeres con citología negativa y determinación viral negativa tienen un riesgo menor a 1% de llegar a presentar NIE 3 o cáncer hasta por tres años después de este resultado (8). En base a estos datos, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos ha permitido la opción de agregar la determinación de presencia viral a la citología en mujeres sobre los 30 años, y si ambas determinaciones fueran negativas entonces repetir las a los tres años. Este tipo de recomendación sin embargo, está orientada hacia la pesquisa masiva en la población con uso optimizado de los recursos disponibles, y no son necesariamente extrapolables a los casos individuales de cada paciente en busca del mejor cuidado médico. Cuando ambos métodos se combinan, invariablemente la citología siempre domina el manejo clínico, todo lo cual hace cuestionable el practicar el examen de determinación viral. Según este sistema, las pacientes con citología y DNA VPH negativos, pueden ser re evaluadas en tres años; aquellas con citología normal pero con DNA VPH onco-genico deben ser re evaluadas con ambos métodos en seis meses y examinadas con colposcopia si la citología de repetición es anormal o si persiste la presencia viral. La indicación actual más razonable (y quizás en el momento actual la única) para efectuar este test sería en pacientes con citología atípica sospechosa pero no diagnóstica de displasia, para así priorizar el uso de recursos para el seguimiento más estricto de aquellas pacientes a mayor riesgo.

### Pesquisa en adolescentes

Presenta un desafío especial por la alta prevalencia de la infección viral en este grupo de mujeres. En una serie de 1.075 adolescentes entre 15 y 19 años, el 60% presentó un test viral positivo durante los 5 años de seguimiento (9). Sin embargo la inmensa mayoría de estas infecciones son transitorias con resolución espontánea, y cuando se asocian a NIE, son habitualmente de bajo grado.

## EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) Y SU MECANISMO ONCOGENICO

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 DNA 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 al 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 (10).

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, sólo 15 poseen potencial oncogénico, constituyéndose en un cofactor necesario para el desarrollo de lesiones neoplásicas intraepiteliales (NIE) pre-cancerosas y cáncer de cuello uterino (11).

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 adenocarcinoma.

El VPH también está implicado en cerca del 30% del cáncer de cabeza y cuello (12), 45 a 95% del cáncer anal (13), 60 a 65% del cáncer vaginal y 40 a 60% del cáncer vulvar (14) (15).

#### **HISTORIA NATURAL DEL VPH EN SU RELACIÓN CON EL CÁNCER DE CUELLO UTERINO**

La gran mayoría de las infecciones por VPH son adquiridas mediante transmisión sexual, pero no se descartan otras vías menos investigadas. Aproximadamente el 80% de las infecciones virales con VPH de alto riesgo son transitorias y asintomáticas, no llegando a producir anomalías epiteliales, durando una media de 6 a 14 meses. Las mujeres

infectadas con VPH oncogénico, y cuya infección es persistente tienen un mayor riesgo de desarrollar lesiones intra epiteliales y cáncer de cuello uterino (16). No todas las infecciones persistentes progresan a NIE 2 y 3, y sólo unas pocas de estas progresan a cáncer en una población que tiene acceso al tratamiento de NIE; pero es claro que una persistencia de la infección hace mucho más probable el desarrollo de estas lesiones cervicales (17).

El VPH 16 y 18 tienen un potencial oncogénico especial, en un estudio de cohorte de más de 20.000 mujeres del Plan de Salud Kaiser Permanente, a las cuales se les tipificó el virus (por el test de captura híbrida 2), la incidencia acumulativa de NIE 3 o lesión mayor fue de 17% en las infectadas por el 16, y 14% en las infectadas por el 18, comparada a 3% en aquellas infectadas por otros tipos virales (18). La progresión desde la infección por VPH, a la persistencia de VPH, al desarrollo de NIE de alto grado y finalmente al desarrollo de cáncer aparentemente tiene un proceso evolutivo de 15 años en promedio, aunque hay excepciones, con una evolución mucho más rápida. Es esta prolongada evolución la que tradicionalmente ha permitido la intervención médica a través métodos de pesquisa y tratamiento precoz en los países que poseen dichos programas de prevención. Esta lenta evolución refleja el tiempo requerido para que ocurran los cambios genéticos necesarios, tales como: integración del DNA VPH al genoma del huésped, inactivación de los genes supresores de tumor y los efectos de las proteínas producidas por el HPV oncogénico permitiendo la acumulación de mutaciones que ya no podrán ser reparadas.

Basado en la alta incidencia de infección por VPH y la escasa proporción de pacientes infectadas que desarrollan la enfermedad parecería claro que la interacción con el estado inmune del huésped es esencial, tanto así, que quizás la investigación debería más bien trasladarse desde el agente (VPH) al sistema inmune del huésped.

#### **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 cuál es la prevalencia de los diferentes tipos virales en Chile.

Un estudio poblacional de prevalencia del VPH en Chile en 1.083 mujeres demostró 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 (19). 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 (20) (21). Uno de estos, conducido en la IX región (22) 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. En uno de ellos (23) 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 (24).

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).

## VACUNA PROFILÁCTICA

La vacuna para el VPH es la primera vacuna diseñada explícitamente para la prevención de un cáncer inducido por un virus (la vacuna contra hepatitis B no fue primariamente diseñada para este propósito). Las vacunas profilácticas estudiadas están basadas en tecnología inventada en el Instituto Nacional de Salud (NIH) de Estados Unidos, y licenciadas para desarrollo comercial. El gran avance en las vacunas profilácticas contra VPH provino del descubrimiento de que las proteínas de la cápside viral (L1 sola o L1 y L2) pueden constituirse en partículas semejantes a virus. Estas asemejan en todo a las partículas VPH genuinas y son capaces de estimular la respuesta inmune del huésped, sin embargo carecen del DNA viral, por lo que no son capaces de causar infección.

En el análisis que sigue de los estudios efectuados, es importante tener en consideración que aunque el objetivo final de la vacuna es la prevención del cáncer, es difícil demostrarlo, debido a la prolongada fase de inducción entre la exposición del huésped al agente inductor y el desarrollo de la enfermedad misma. Por lo tanto, estos estudios han substituido este objetivo final por el de la determinación de la infección viral y la neoplasia intra epitelial grado 2 y 3 (objetivo subrogado).

Las vacunas han sido estudiadas en 27.000 mujeres en 33 países, y está licenciada en más de 60 países. Las vacunas profilácticas han demostrado prevención tanto de infección por VPH y como del desarrollo de NIE, con efectos que persistieron sobre 2 a 4.5 años. Aquellas en estudio son Gardasil (Merck) y Cervarix (GlaxoSmithKline), la primera de ellas ya cuenta con aprobación por la FDA. Cada una incluye partículas semejantes a virus 16 y 18, adicionalmente, Gardasil incluye los tipos 6 y 11, que están asociados a una gran proporción de las verrugas genitales. Ambas vacunas consisten en la proteína de cápside L1 y no poseen DNA ni RNA. Los resultados de los estudios han sido notables. Este artículo no permite el espacio suficiente para el análisis de todos los estudios publicados, de manera que vamos a priorizar el análisis en aquella vacuna que ha sido aprobada para uso comercial por la FDA, llamada Gardasil (Merck).

## Vacuna cuadrivalente: Gardasil

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 Gardasil 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 100% para el tipo específico viral estudiado; sin embargo, los números fueron escasos, con 6 diagnósticos entre 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 leve dolor y eritema en el sitio de inyección además de febrículas y cefaleas (25) (26).

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 5.455 mujeres entre los 16 y 24 años. Su objetivo primario fue determinar la incidencia de verrugas genitales, neoplasia intra epitelial vulvar y vaginal y la incidencia de neoplasia intra epitelial 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 tres años. La eficacia de la vacuna fue de 100% con respecto a los objetivos planteados. Adicionalmente se efectuó un análisis de "intención de tratamiento", en este análisis se incluyeron aquellas con infección prevalente o enfermedad causada por los tipos virales incluidos y no

incluidos en la vacuna; en este análisis la vacuna redujo la incidencia de lesiones vulvares, vaginales y perianales en 34% y la incidencia de lesiones cervicales en 20% (27).

El estudio FUTURE II fue un fase III utilizando la misma vacuna. Este randomizó en forma doble ciego vacuna-placebo a 12.167 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 tres 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 tratamiento" (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 irrespectivo del tipo viral (no solamente 16 y 18) la eficacia estimada contra todas las neoplasias intraepitelial de alto grado en esta población fue sólo de 17% (28).

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

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 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 cuatro años de seguimiento. Los efectos colaterales fueron semejantes a los descritos para la cuadrivalente (29) (30).

#### **RECOMENDACIONES**

En base a los datos presentados, en Junio de 2006 el Comité de Prácticas de Inmunización Federal de Estados Unidos emitió las siguientes recomendaciones (31):

**1.** Se recomienda la vacunación rutinaria para mujeres de 11 a 12 años de edad con tres dosis de la vacuna cuadrivalente.

**2.** La vacunación puede empezar tan temprano como a los 9 años de edad.

El Comité aconsejó la vacunación idealmente antes de iniciar actividad sexual, pero permitió extender la indicación a toda mujer entre los 13 y 26 años de edad.

La Sociedad de Ginecólogos Oncólogos de Estados Unidos agrega las siguientes recomendaciones:

**1.** La vacuna puede ser ofrecida a mujeres entre los 9 y 26 años de edad con Papanicolaou equívocos o anormales, con verrugas genitales y test de presencia viral positivo, ya que protegerá contra algunos VPH que la paciente no haya adquirido y estén presentes en la vacuna. (Sin embargo no hay evidencia de eficacia en mujeres con infección actual o pasada producida por los virus presentes en la vacuna).

**2.** Puede ser ofrecida a mujeres con inmunosupresión por su alto riesgo de contraer dichas infecciones. Sin embargo, no hay mayor información de su eficacia en esta población.

**3.** La vacunación durante el embarazo debe evitarse, ya que la concepción dentro de los 30 días de la vacunación puede resultar en un ligero aumento de anomalías congénitas.

**4.** La vacunación durante la lactancia es aceptable, las madres deben ser advertidas de un ligero riesgo de enfermedad respiratoria del lactante dentro de los primeros 30 días de la vacunación.

**5.** En presencia de una enfermedad aguda moderada a severa debe evitarse la vacunación.

**6.** Las ventajas y desventajas de la vacunación deben considerarse seriamente en pacientes con historia de alergia a la levadura o a cualquier componente DE LA VACUNA.

#### **TEMAS POR RESOLVER**

Estando aún en los inicios de su aplicación clínica, quedan varios temas por resolver durante los próximos años:

**1.** La duración de la protección es aun desconocida, y muy importante de determinar ya que la exposición al riesgo se extiende por varias décadas. De esta información deberá determinarse la necesidad de administrar una revacunación.

**2.** La protección cruzada hacia otros tipos virales parece ser limitada. El estudio de la vacuna bivalente demostró cierta protección cruzada con los tipos 31 y 45.

3. La aceptación social, las implicaciones económicas y la vacunación de los hombres son temas controversiales. Siendo la infección viral generalmente transmitida vía sexual, parecería lógico que inmunizando a mujeres y hombres se optimizaría el impacto en la salud pública.

4. Se requiere investigación adicional para avanzar desde el ámbito de la vacunación preventiva a la vacunación terapéutica.

5. Desde una perspectiva internacional y considerando que la patología cervical predomina en países de bajo desarrollo debido a la deficiente cobertura con Papanicolaou, será un desafío ponderar la costo-efectividad de la aplicación de la vacuna (con costo aún desconocido para dichos países), versus utilizar estos recursos en ampliar la cobertura de la detección tradicional con citología cervical, que históricamente ya ha demostrado su eficacia a nivel mundial.

## CONCLUSIONES

Se ha logrado gran progreso en el tema de la prevención de la infección por el virus del papiloma humano y sus consecuencias durante esta última década, tanto en la comprensión del rol viral en la génesis del cáncer de cuello uterino, como en la prevención de la infección. Así, con el surgimiento de las vacunas profilácticas se podría especular que hasta el 70% de dichos cáncer se podrían prevenir. Sin embargo, pasarán al menos dos a tres décadas antes que este efecto pueda ser comprobado y cuantificado.

Es importante enfatizar que pese a la introducción de la vacunación profiláctica, las recomendaciones de pesquisa con citología cervical se mantienen inalteradas, la vacuna se considera un arma preventiva y no un sustituto de pesquisa de cáncer.

## BIBLIOGRAFÍA

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Human Papillomaviruses. 15-22 February 2005;Vol. 90, IARC Lyon, France.
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. [www.minsal.cl](http://www.minsal.cl).
4. Nieminen P, Kallio M, Hakama M. The effect of mass screening on incidence and mortality of squamous and adenocarcinoma of cervix uteri. *Obstet Gynecol* 1995;85(6):1017-21.
5. Burk RD, Kelly P, Feldman J, et al. Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. *Sex Transm Dis* 1996;23(4):333-41.
6. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history

of cervicovaginal papillomavirus infections in young women. *N Eng J Med* 1998;338:423-8.

7. Franco EL. Chapter 13: Primary screening of cervical cancer with human papillomavirus test. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;(31):89-96.

8. Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, et al. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(1):46-52.

9. Woodman CB, Collins S, Winter H. et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001;357(9271):1831-6.

10. 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.

11. 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.

12. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinoma worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:467-75.

13. Daling, J.R., Madeleine, M.M., Jonson, L.G., et al. Human papillomavirus, smoking and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* 2004;101:270-80.

14. Judson, P.L., Habermann, E.B., Baxter, N.N. et al. Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 2006;107:1018-1028.

15. Schiffman, M., Kjaer, S.K. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:14-9.

16. Wright Jr, T.C., Schiffman, M. Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical cancer screening. *N Eng J Med* 2003;348:489-90.

17. Kjaer, S.K., van den Brule, A.J.C., Paull, G., et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ* 2002;325:572-6.

18. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type specific HPV testing in clinical practice. *JNCI* 2005;97(14):1072-9.



19. 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.
20. Escudero P. Infección genital por virus Papiloma humano. Aspectos en clínica ginecológica. *Rev Chilena de Obstetricia y Ginecología* 1996;61(2).
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PF, Vaccarella S, Ferreccio C, and the IARC HPV Surveys Study Group. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *The Lancet* 2005;366:991-98.
25. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Aula 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. *The Lancet Oncol* 2005;6:271-8.
26. 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.
27. 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.
28. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human Papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-27.
29. 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.
30. 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.
31. Center for Disease Control and Prevention. HPV vaccine. Atlanta (GA): CDC. Available at: <http://www.cdc.gov/nip/vaccine/hpv/>. Retrieved July 26, 2006.