

Prevención del adenocarcinoma cervical

Vacuna contra el papilomavirus humano

La FDA de Estados Unidos ha aprobado recientemente la vacuna contra el papilomavirus para prevenir el adenocarcinoma cervical. El comité que asesora las mejores prácticas en materia de vacunación en Estados Unidos, el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), ha recomendado unánimemente que todas las jóvenes entre 11 y 26 años reciban esta inmunización, que es capaz de prevenir la mayoría de los casos de cáncer de cuello de útero.



El papilomavirus humano (VHP) es el responsable del 70% de los casos de cáncer cervical en todo el mundo. La vacuna previene la aparición de tumores en el cuello del útero, una enfermedad que afecta cada año a 470.000 mujeres en todo el mundo.

La vacuna ha mostrado su eficacia en la protección frente a 4 tipos de virus del papiloma humano que se transmiten a través de las relaciones sexuales y que causan el 70% de los casos de cáncer de cuello uterino y el 90% de verrugas genitales.

El panel de expertos ha indicado, además, que las niñas de 9 años también podrían recibir esta inmunización si su médico lo estima oportuno. Se trata de «administrar la vacuna antes del inicio de las relaciones sexuales, antes de que las mujeres se expongan a los virus», indicaba un comunicado elaborado por el ACIP.

VHP

Hay más de 100 virus conocidos como VHP, que se transmiten fácilmente con las relaciones sexuales. Se estima que un 75% de las personas sexualmente activas adquiere una infección por VHP entre los 15 y los 50 años.

Algunos tipos de VHP causan verrugas comunes en manos y pies que no se transmiten por vía sexual. Otros tipos de VPH provocan la aparición de verrugas genitales o bien lesiones en la boca, lengua y labios. Otros tipos de VHP pueden causar un crecimiento anormal de células, conocido como displasia, que puede evolucionar a cáncer cervical en las mujeres o cáncer de pene en los hombres.

La displasia en la zona cervical se llama neoplasia intraepitelial cervical (CIN).

La displasia puede detectarse mediante el Papanicolaou y, en el caso

de que el resultado sea poco claro, hay otra prueba, llamada reflex, que identifica qué tipo de VPH está presente por si es necesario aplicar algún tipo de tratamiento.

Hay una relación probada entre el VHP y el cáncer de cuello uterino. La mayor parte de los casos de cáncer cervical están causados por VHP. Alrededor del 92% de los carcinomas cervicales invasivos poseen ADN de VHP genital.

El VHP es un grupo viral que infecta de manera primaria a células epiteliales humanas. Pertenecen al género *Papillomavirus*, familia *Papovaviridae*. Los distintos genotipos pueden clasificarse por el riesgo de producir cáncer cervical:

- Genotipos de bajo riesgo: 6, 11, 42, 43 y 44.
- Genotipos de riesgo intermedio: 31, 33, 35, 51 y 58.
- Genotipos de riesgo alto: 16, 18, 45 y 46.

Todos los virus de papiloma presentan en su genoma características estructurales y de organización similares. Contienen dos genes específicos, denominados *E6* y *E7*, que propician el desarrollo de lesiones precursoras de cáncer. Los genes *E6* y *E7* se consideran oncogenes, pues las proteínas que generan interfieren con los controles normales de crecimiento y proliferación celular. Además, para que se desarrolle finalmente un tumor, es necesaria la acumulación de daños genéticos en los oncogenes y en los genes supresores de tumores de las propias células.

La infección por VHP es silenciosa y no produce síntomas. Entre las mujeres con citología normal, la prevalencia del VHP cervical es del 10-25%. Muchas de las infecciones cervicales por VHP son transitorias, con una duración media de 12 meses, sobre todo en mujeres jóvenes. Estas infecciones transitorias no poseen riesgo de neoplasia cervical. Sólo una minoría de pacientes será positiva de manera continuada. El sistema inmune celular es importante en la regresión de la enfermedad por VHP. La infección cervical por VHP es más frecuente que la CIN y un gran número de mujeres infectadas por VHP no desarrolla CIN de alto grado.

Los factores de riesgo de infección por VHP son los siguientes:

- Contactos con pareja con verrugas genitales.
- Contactos sexuales a edad temprana.
- Múltiples parejas.
- Historia de enfermedad de transmisión sexual.
- Hábito de fumar.
- Inmunodepresión.
- Trasplante.
- Infección por VIH.

La presencia de células atípicas en la citología requiere un seguimiento. La ausencia de VHP en el frotis cervical supone un riesgo bajo de

desarrollo de CIN (10% en el seguimiento de 4 años), aunque hay interrogantes sobre el valor predictivo negativo y la seguridad de una vigilancia reducida en la mujer negativa al VHP.

Los especialistas siguen considerando actualmente la citología como el punto de partida en el cribado del cáncer cervical, a pesar de reconocer que tiene una sensibilidad muy baja. Su gran baza es su bajo coste y su facilidad de aplicación.

Vacuna contra el VHP

En el caso particular de los virus de papiloma humano, los investigadores están desarrollando básicamente dos tipos distintos de vacunas. Por un lado, las tradicionales que pretenden impedir la infección mediante la generación de una respuesta inmune, es decir, neutralizar las partículas virales; y por otro, las llamadas vacunas terapéuticas, incluidas las de ADN, que podrían ayudar a disminuir el crecimiento y proliferación tumoral.

Respecto a las vacunas tradicionales, los estudios indican que no ha sido posible obtener suficiente producción del virus para desarrollar fórmulas convencionales como las de la poliomielitis, ya que los que se producen no siempre están relacionados, aunque sí presentes, con el desarrollo y la aparición de cáncer. Se han diseñado diversas alternativas basadas en la observación de dos proteínas tardías llamadas L1 y L2, que solas o combinadas llevan a la generación de estructuras parecidas a las que presentan los virus de papiloma infecciosos (viriones), y que han sido denominadas partículas pseudovirales (VLP). Las propiedades antigénicas de las VLP hacen que sean candidatas para el desarrollo de vacunas profilácticas eficaces.

Estas vacunas han probado ser muy eficientes en diversos sistemas de papilomas animales, como el conejo de cola de algodón, distintos

tipos de virus bovinos y el oral canino. En todos ellos se ha demostrado que la infección viral puede prevenirse mediante la vacunación con antígenos de VLP. En diversos laboratorios del mundo se han creado vacunas contra el VPH 11 y 16 y los estudios mostraron que la mayoría de las pacientes que hicieron la prueba desarrolló una respuesta inmune adecuada al tipo de virus usado.

Las vacunas de papiloma humano que están basadas en VLP ya se están probando en grupos grandes de individuos de países como Estados Unidos, Australia y Alemania, e investigadores de diversos institutos internacionales de salud la han ensayado en más de 20.000 mujeres.

Las llamadas vacunas terapéuticas de ADN, que consisten principalmente en preparaciones con un fragmento del material genético de los virus de papiloma humano (el gen *E2*), se encuentran aún en fase experimental y están probándose con éxito en animales en el Instituto Nacional de Cancerología.

Las vacunas de papiloma que se perfilan para estar en el mercado son las basadas en VLP y se destinarán tanto a hombres como mujeres en edades tempranas (preferentemente antes de su primer experiencia sexual), tal y como se hace hoy en día con cualquier otra vacuna.

El cáncer cervical es el quinto más frecuente en la población femenina española. La vacuna, aprobada a principios de junio en Estados Unidos, será aprobada previsiblemente antes de final de año por la Agencia europea del medicamento y previene la infección contra dos formas mayoritarias del virus responsable del 70% de los casos de cáncer de cérvix.

A pesar de las grandes expectativas por estos tipos de vacunas contra el VPH, es necesario insistir en que además de la prevención, la mejor arma para atacar el cáncer cervicouterino es su detección temprana. ■