
Las nuevas vacunas frente al papilomavirus humano en la prevención del cáncer de cérvix

J. Ruiz Contreras

Departamento de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, España.

Rev Pediatr Aten Primaria. 2008;10 Supl 1:S47-54

Jesús Ruiz Contreras, jruizc.hdoc@salud.madrid.org

Palabras clave en inglés: papillomavirus vaccine; papillomavirus infections.

Palabras clave en español: vacuna del papilomavirus; infecciones por papilomavirus.

Fuente original: Ruiz Contreras J. Las nuevas vacunas frente al papilomavirus humano en la prevención del cáncer de cérvix. Evid Pediatr. 2007;3:32.

Dirección electrónica del artículo: www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol3/2007_numero_2/2007_vol3_numero2.3.htm

El cáncer de cérvix uterino es el segundo cáncer más frecuente, sobre todo en los países subdesarrollados, donde acontece el 80% de los casos. Cada año, se diagnostican 510.000 casos y se producen 288.000 fallecimientos, de forma que representa la segunda causa de muertes por cáncer en mujeres¹. La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es el primer paso en el desarrollo de este cáncer. De hecho, no se conoce ninguna otra asociación más fuerte entre una infección vírica y un cáncer humano que la que se da entre la infección cervical por el VPH y el cáncer de cervix uterino²⁻⁶. El ADN del VPH se detecta en el 99,7% de los cánceres cervicales¹ y las mujeres infectadas tienen un riesgo de padecer este cáncer

entre 50 y más de 150 veces mayor que el de las no infectadas²⁻⁶. El VPH, por tanto, ha sido considerado una condición necesaria, aunque no suficiente, para el desarrollo de cáncer de cérvix. Esto significa que el carcinoma cervical no se desarrollará en ausencia de infección persistente por el VHP⁶. Sin embargo, la gran mayoría de las infecciones por VPH no acabarán en cáncer. Otros factores como el inicio de relaciones sexuales en una edad temprana, la promiscuidad sexual o el tener una pareja promiscua, el uso de anticonceptivos orales, el tabaquismo, la inmunosupresión, y otros factores desconocidos contribuyen al desarrollo de esta neoplasia^{3-5,8}. Al menos en parte, la acción carcinogénica de alguno de estos facto-

res se debe a que facilitan la infección incidental y la infección persistente por VPH.

Los programas de escrutinio para detectar las lesiones precancerosas, llevados a cabo mayoritariamente en los países desarrollados, han sido extraordinariamente efectivos en la prevención de este tipo de cáncer. La falta de estos mismos programas en los países pobres, juntamente con la elevada prevalencia de la infección por VHP⁹, son las razones más importantes del gran número de muertes que este cáncer causa en las mujeres jóvenes. La mayoría de las infecciones por VPH son transitorias y de corta duración^{4,10-2}. Aproximadamente un 70% se aclara espontáneamente en el primer año y un 90% en los dos primeros años^{4,10,11}. El 10% restante son infecciones persistentes, aunque algunas de ellas también se resolverán de forma espontánea. La persistencia de la infección a lo largo de los años induce cambios neoplásicos epiteliales y da lugar a lesiones precancerosas de bajo grado, que pueden regresar espontáneamente hasta en un 60% de los casos¹³. Otras veces progresan hacia lesiones precancerosas de alto grado, algunas de las cuales, de no ser tratadas, conducirán indefectiblemente al cáncer de cérvix¹⁰. El desarrollo de las lesiones precancero-

sas necesita hasta 15 años, mientras que el del cáncer cervical hasta 30 ó 40.

Hay 100 tipos de VPH. Aproximadamente 60 de ellos tienen tropismo por la piel y causan las verrugas comunes. Los 40 restantes infectan las mucosas y son responsables de las lesiones precancerosas y de los cánceres anogenitales (serotipos de alto riesgo) y de las anormalidades cervicales de bajo riesgo, verrugas genitales y papilomas respiratorios (serotipos de alto riesgo)^{2-4,6}.

Los VPH 16 y 18 son responsables de aproximadamente el 70% de todos los cánceres cervicales¹⁴ (60% el VPH 16 y 10-15% el VPH 18), seguidos en frecuencia por los serotipos 45, 31, 33, 51, 52,58 y 352,3,5,6. También el 80%-90% de los cánceres anales está causado por los VPH 16 y 18 y, como mínimo, el 40% de los cánceres vulvares están relacionados con los VPH^{3,6}. Por último diferentes proporciones de cánceres de pene, vagina, uretra, boca, faringe y laringe están, también, relacionados con estos virus. Los VPH 6 y 11, llamados de bajo riesgo², son responsables del 90% de las verrugas y condilomas genitales.

El desarrollo de cáncer en la infección persistente por el VPH es un proceso complejo en el que algunas proteínas virales interactúan con proteínas del huésped reguladoras de la mitosis^{3,6}. Los

VPH tienen una doble hélice de ADN y la propiedad de integrarse en el ADN de la célula epitelial huésped. La integración representa un paso crucial en el desarrollo de cáncer. Algunas proteínas no estructurales del VPH, fundamentalmente la E6 y la E7, tienen un fuerte potencial oncogénico y su sobre-expresión conduce a proliferación y transformación celular a través de la interacción de las proteínas celulares p53 y pRb (proteína del retinoblastoma). La proteína viral E6 degrada a la p53, que es la proteína anticancerígena por excelencia, reparando el ADN celular dañado o induciendo la apoptosis de la célula cuando la reparación del ADN no es posible. La E7 inactiva a la pRB que también posee cualidades regulatorias negativas de la mitosis^{3,6}.

En actualidad, se dispone de dos vacunas frente a los VPH, que pueden cambiar la epidemiología de las infecciones por este virus y la del cáncer de cérvix. Ambas están basadas en la proteína L1, una proteína de la cápside del virus responsable de la respuesta inmune al mismo. El gen que codifica dicha proteína se inserta en un plásmido, que se expresa en una levadura o en un vector viral, para que se transcriba y se traduzca dando lugar a las moléculas de L1 que se ensamblan formando partículas similares al

virus, pero sin ADN, y por tanto inmunógenas pero sin capacidad patógena. Las dos vacunas contienen los VPH 16 y 18, responsables del 70% de los cánceres cervicales; una de ellas contiene, además, las L1 de los VPH 6 y 11, responsables del 90% de las verrugas genitales. Ambas, que se administran según un esquema de tres dosis, han mostrado ser seguras, inmunógenas y con una eficacia superior al 90% frente a la infección transitoria y permanente por el VPH, y frente a aparición de cambios citológicos precancerosos vaginales y cervicales¹⁵⁻¹⁸. Esta eficacia se mantiene, al menos, durante 5 años^{19,20}. La vacuna tetravalente ha mostrado, además, una eficacia del 100% frente a lesiones genitales externas como verrugas, condilomas y neoplasias vulvares¹⁶.

¿Cuál puede ser el efecto de estas vacunas en la prevención del cáncer cervical? Hay muchos factores no fáciles de valorar, pero la incidencia de la infección por VPH y de cáncer, los hábitos sexuales, la edad de vacunación, las coberturas vacunales, la duración de la inmunidad inducida por la vacuna, y la existencia o no de los programas de detección precoz en un determinado país, se encuentran entre los más importantes que determinan la repercusión vacunal.

Dado que las vacunas actuales frente al VPH son profilácticas, la vacunación debería llevarse a cabo antes de que se produzca la infección lo que, a su vez, depende de los hábitos sexuales de una comunidad determinada. En España, aproximadamente un 15% de las adolescentes ha mantenido relaciones sexuales a la edad de 15 años. Tanto la incidencia como la prevalencia de la infección por VPH son más altas en las mujeres jóvenes menores de 30 años, disminuyendo a partir de esta edad^{4,21,22}. Estudios llevados a cabo en los EE.UU. han demostrado que a los 12 meses de iniciar contacto con una nueva pareja sexual o de realizar el primer coito, entre un 20%-30% las jóvenes universitarias se infectan por el VPH, porcentaje que alcanza hasta el 50% a los 3 años^{8,23}. Este virus es muy contagioso y se ha estimado que la probabilidad de transmisión desde un varón a una mujer por cada coito oscila entre el 5% y el 100%. Con la mediana del 40%, la transmisión sería del 100% en 11 coitos²⁴. Aunque la infección es mucho más frecuente en las relaciones sexuales con coito, también se produce en otras formas de sexo⁸. Por tanto, todo apunta a que la vacunación debería llevarse a cabo antes de que los adolescentes inicien las relaciones sexuales de cualquier tipo. Hay además, otras

razones para vacunar a las niñas antes de la adolescencia. Una de ellas es la mayor inmunogenicidad de la vacuna en los adolescentes menores de 15 años con respecto a las mujeres mayores de esta edad²⁵. La otra es que la adolescencia es una edad difícil para vacunar y que las estrategias dirigidas a inmunizar a este grupo de edad, se acompañan indefectiblemente coberturas vacunales bajas en comparación con las que se logran en los niños.

La vacunación de mujeres sexualmente activas está controvertida, y su utilidad dependerá de la tasa de mujeres infectadas a una edad concreta. En unos de los ensayos en fase III de la vacuna tetravalente frente a VPH, que reunió más de 20.000 mujeres con una edad media de 20 años, 94% de las cuales no fueron vírgenes, se encontró que el 71% de ellas no habían estado expuestas a los VPH 6, 11, 16 y 18²³, por lo que también se beneficiarían de la vacunación. Tampoco se sabe si mujeres que han estado infectadas de forma transitoria se benefician de la vacuna.

La valoración de la repercusión de una vacuna en la comunidad puede hacerse según dos modelos: el modelo de cohortes y el de transmisión dinámica.

Los modelos de cohortes se basan en calcular el número de cánceres de cérvix

y lesiones precancerosas que se evitarían en una cohorte de mujeres y niñas vacunadas, asumiendo unas determinadas coberturas vacunales. Estos modelos no tienen en cuenta una posible inmunidad de grupo o rebaño inducida por las vacunas. Por ello, cuando se quiere analizar el impacto de una vacuna en la sociedad se utilizan, cada vez con más frecuencia, los modelos de transmisión dinámica, que consideran que la vacuna protege no sólo directamente por la inmunidad que genera, sino indirectamente por la inmunidad de grupo. Además estos modelos evalúan varias estrategias de vacunación^{26,27}. Algunos modelos de cohortes han estimado que las vacunas actuales reducen el 51% el riesgo, durante toda la vida, de padecer cánceres cervicales asociados al VPH 16 y el VPH 18. En general, tanto los modelos de cohortes como los de transmisión dinámica estiman una reducción importante en la incidencia de cáncer cervical por VPH 16 o VPH 18 si se vacuna al 90% de las niñas antes del contacto sexual²⁶. Los modelos de transmisión dinámica pronostican una alta efectividad de la vacunación, con reducciones de hasta el 78% de los cánceres cervicales asociados al VPH 16 y 18 y hasta un 83% de las verrugas genitales, si se inmuniza a las niñas de 12

años con la vacuna tetravalente, siempre y cuando la inmunidad que genera la vacuna dure toda la vida. Sin embargo, el efecto sobre la incidencia de cáncer cervical no comenzará a percibirse hasta transcurridos 20 años y para la máxima reducción se necesitarán 50-70 años. Si, además de la vacunación de las niñas de 12 años, se hace un *catch up* temporal durante 5 años a mujeres de 12-24 años, la reducción del cáncer de cérvix podría verse más precozmente, a partir de los 10-15 años. La vacunación de los niños tendría poca repercusión en los primeros 30-40 años, pero aumentaría la tasa de reducción hasta más del 90% a partir de los 60-70 años. En las lesiones precancerosas (neoplasias intraepiteliales cervicales o CIN 2/3) el efecto de la vacuna sería evidente a los 5 años y las reducciones máximas se obtendrían a partir de los 40 años. El *catch up* de mujeres y la vacunación de niños tendría el mismo efecto que se ha comentado anteriormente. Por último la reducción de verrugas genitales y condilomas se vería a los pocos meses de la vacunación, y se alcanzarían reducciones muy importantes en los primeros 10 años²⁷.

En general, se estima que el impacto de la vacuna es mucho mayor cuando no existen programas de detección pre-

coz de cáncer cervical²⁶. En España, las tasas infección por el VPH y de cáncer cervical son de las más bajas del mundo^{9,28,29} y los programas de detección precoz del cáncer de cérvix han sido muy efectivos. Sin embargo, las vacunas frente al VPH pueden tener un papel importante en la prevención del cáncer de cérvix y otras neoplasias anogenitales. La valoración de la eficiencia de esta vacuna requiere cálculos muy complejos, pero el análisis de coste-beneficio debe tener en cuenta no sólo el número de cánceres y neoplasias intraepiteliales que se previenen, sino las exploraciones periódicas que se realizan cuando una de estas neoplasias es diagnosticada, y que se evitarían con la vacuna.

La vacuna tetravalente frente al VPH se ha incorporado a los calendarios vacunales de los EE.UU.³⁰, Canadá, Australia y varios países de la Unión Europea, utilizando diversas pautas vacunales y diferentes esquemas de financiación. Es importante que en nuestro país se lleven a cabo, con celeridad, los estudios necesarios de coste-beneficio de las diferentes estrategias vacunales, teniendo en cuenta la epidemiología de las infecciones por VPH en nuestro medio. La decisión de

adoptar la vacunación universal frente a VPH no eliminará los programas de detección precoz del cáncer de cérvix, ya que hay otros tipos de VPH implicados no contenidos en las vacunas. Quedan algunos aspectos por aclarar, como la posible inmunidad cruzada de los tipos VPH 16 y 18 con otros serotipos de alto riesgo, lo que aumentaría la efectividad de la vacuna. También será necesario valorar la duración de la inmunidad y si son necesarias dosis de recuerdo, así como realizar el seguimiento adecuado para detectar un posible reemplazamiento de los serotipos VPH 16 y 18 por otros serotipos no vacunales.

La mayor repercusión de las vacunas frente al VPH sería en los países subdesarrollados, donde la incidencia y prevalencia de las infecciones por este virus y el cáncer cervical son más altas. No se conoce la efectividad de una o dos dosis de vacunas, pero de algunos de los análisis por intención de tratar en los que se ha valorado la eficacia de estas vacunas, se desprende que la efectividad puede ser significativa. Esquemas más baratos y programas especiales para suministrar estas vacunas a los países en vías de desarrollo evitarían un gran número de muertes por cáncer de cuello uterino.

Bibliografía

1. World Health Organization. Human papillomavirus infection and cervical cancer. [en línea] [consultado el 29/05/2007]. Disponible en www.who.int/vaccine_research/diseases/hpv/en/
2. Muñoz N, Bosch FX, De San José S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348:518-27.
3. Muñoz N, Castellsagué X, Berrington de González A, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine.* 2006; 24 Suppl 3:S1-10.
4. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 1:S4-15.
5. Castellsagué X, Díaz M, De San José S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: Implication for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98: 303-15.
6. 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.
7. Walboomers JM; Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189:12-9.
8. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol.* 2003;157:218-26.
9. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJF, Vacarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet.* 2005;366:991-8.
10. Ho YF, Biermen R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural History of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 1998;338:423-8.
11. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:S42-S51.
12. Molano M, Van den Brule A, Plummer M, Weiderpass E, Posso H, Aislan A, et al. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: a population-based, 5-year follow-up study. *Am J Epidemiol.* 2003;158:486-94.
13. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N; Hanson EN, et al. Regression of low-grade intra-epithelial lesions in young women. *Lancet.* 2004;364:1678-83.
14. Saslow D, Castle PE, Cox T, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG, et al. American Cancer Society Guideline for Human Papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin.* 2007;57:7-28.
15. The Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007; 356:1915-27.
16. Garland SM, Hernández-Avila M, Wheeler CM, Pérez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007; 356:1928-43.
17. 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 randomized controlled trial. *Lancet.* 2004;364:1757-65.

18. Joura EA, Leopoldter S, Hernández-Avila M, Wheeler CM, Pérez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6,11,16 and 18) L1 virus-like particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions: a combined analysis of three randomized clinical trials. *Lancet*. 2007;369:1693-702.
19. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Pavonee J, Iversen OE. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer*. 2006; 95:1-8.
20. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki 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 randomized control trial. *Lancet*. 2006;367:1247-55.
21. Burchell AN, Winer RL, De San José S, Franco EL. Epidemiology and transmission dynamics of genital HIV infection. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S52-61.
22. Weller SC, Stanberry LR. Estimating the population prevalence of HPV. *JAMA*. 2007;297: 876-8.
23. Wright TC, Van Damme P, Schmitt HJ, Meheus A. HPV vaccine introduction in industrialized countries. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S122-31.
24. Burchell AN, Richardson H, Mahmud SM, Trottier H, Tellier P, Hanley J, et al. Modeling the sexual transmissibility of human papillomavirus infection using stochastic computer simulation and empirical data from a cohort study of young women in Montreal, Canada. *Am J Epidemiol*. 2006; 163 534-43.
25. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KED, Marchant CD, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in a male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics*. 2006;118:2135-45.
26. Garnett GP, Kim JJ, French K, Goldie SJ. Modelling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programs. *Vaccine*. 2006; 24 Suppl 3:S178-86.
27. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:28-41.
28. De San José S, Almíral R, Lloveras B, Font R, Díaz M, Muñoz I, et al. Cervical human papillomavirus infection in the female population in Barcelona, Spain. *Sex Transm Dis*. 2003;30:788-93.
29. Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical-cancer prevention. *N Engl J Med*. 2005;353:2101-4.
30. Centers for Disease Control and Prevention. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2007;56/ RR-2:1-24.

