

# EL CÁNCER CERVICAL: NUEVAS PERSPECTIVAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL

## RESUMEN

*El más importante avance para el control global del cáncer cervical es la emergencia de vacunas profilácticas contra VPH 16 y 18. Se inicia una etapa que cambia el paradigma de prevención y control del cáncer cervical, cuyo impacto en la reducción de la incidencia y mortalidad podrá ser observado por muchos de nosotros en los próximos 20 años. El principal desafío será establecer una respuesta social organizada acorde a nuestra infraestructura física y de recursos humanos, nuestra factibilidad financiera para implementar en el ámbito poblacional las nuevas tecnologías, y muy importantemente, considerar la necesidad de educación y promoción de la salud acordes con las necesidades locales y regionales; todo ello para garantizar uno de los principales derechos a la salud, la equidad de acceso a toda nuestra población.*

*Palabras clave:* Cáncer cervical, Virus papiloma humano, vacunas.

Eduardo Lazcano-Ponce

*Rev Per Ginecol Obstet.* 2007;53(2):110-118

Director del Centro de Investigación en Salud Poblacional  
Instituto Nacional de Salud Pública de México  
elazcano@insp.mx

## ABSTRACT

*The most important advance for global of control cervical cancer is the emergence of prophylactic vaccines against human papillomavirus (HPV) 16 and 18. A new phase starts that changes cervical cancer prevention and control paradigms, whose impact in the reduction in incidence and mortality will be observed by many of us in the next 20 years. The main challenge will be to establish an organized social response according to our physical infrastructure and human resources, our financial factibility to implement the new technologies in the people and very importantly to consider the need of education and health promotion according to local and regional needs; all this to guarantee one of the main health rights, equity of access to all our population.*

*Keywords:* Cervical cancer, Human papilloma-virus, vaccines.

## INTRODUCCIÓN

Actualmente vivimos una etapa histórica con relación al control del cáncer cervical, porque existe un nuevo paradigma para la prevención primaria y secundaria de la enfermedad. En un período de 20 años se estableció la asociación causal entre el cáncer cervical y una infección persistente por una enfermedad de transmisión sexual, el virus de papiloma humano (VPH). Actualmente, la historia natural de la infección por VPH y el cáncer cervical es ampliamente conocida y gracias a este hecho, se han implementado pruebas de detección del ADN del VPH de ries-

go alto, para mejorar la eficiencia, precisión y efectividad de la detección oportuna de cáncer, como estrategia de prevención secundaria; y muchos países desarrollados actualmente la utilizan en programas poblacionales de detección primaria de lesiones precursoras de cáncer. Asimismo, para la prevención primaria de esta enfermedad, se encuentran en desarrollo las pruebas clínicas para evaluar la utilidad de vacunas profilácticas contra VPH en la prevención primaria del cáncer cervical. Estudios efectuados en más de 30 áreas geográficas a nivel mundial, donde participan más de 50 000 mujeres y hombres, ha dado como

resultado la aprobación del uso de vacunas a partir de 2006 y su disponibilidad comercial.

En este entorno de desarrollo tecnológico, debemos maximizar la colaboración e interacción entre instituciones públicas y académicas con organizaciones no gubernamentales; así como de investigadores y profesionales de la salud con la sociedad en su conjunto, para aportar, en el ámbito de su competencia y de conocimiento, los elementos que permitan la posibilidad de prevención y control global del cáncer cervical. Recientemente, se ha identificado diversos aspectos psicosociales que deben considerar los tomadores de decisiones en la prevención del cáncer, incluyendo el impacto psíquico y de efectos en salud que la infección por VPH pueda tener en la población susceptible y en la relación de pareja; la necesidad de conocer las ventajas y limitaciones de las nuevas prácticas de tamizaje poblacional, la necesidad de maximizar la eficiencia organizacional y considerar los aspectos de educación para la salud, para la introducción masiva de vacunas profilácticas contra una infección de transmisión sexual, como lo es el VPH. La vacunación contra VPH deberá ser ampliamente entendida por los profesionales de la salud, adolescentes mujeres, hombres, padres, tomadores de decisiones, educadores y medios de comunicación. En esta contribución, se brinda información de los aspectos más sustantivos en el conocimiento de la historia natural de la enfermedad, así como los vertiginosos avances en la prevención primaria y secundaria del cáncer cervical que han emergido durante los últimos 5 años.

## ¿POR QUÉ EL CÁNCER CERVICAL ES CONSIDERADO UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA?

La habilidad para medir cuidadosamente y en forma precisa la ocurrencia de cáncer en el ámbito poblacional es el elemento clave con lo que se fundamentan los diseños de investigación para identificar los agentes causales de enfermedad, monitorear tendencias y evaluar intervenciones en salud pública diseñadas para disminuir la frecuencia de neoplasias. El cáncer cervical es considerado un problema de salud pública en países pobres, porque es la segunda causa más común de cáncer entre las mujeres en el mundo, donde se ha estimado 493 000 casos nuevos y 274 000 muertes solo en el año 2000. La más alta incidencia es observada en el África Subsahariana, Melanesia, Latinoamérica y el Caribe; así como en el centro y sur de Asia. Una de las más altas frecuencias son observadas en América Latina, donde se estima tasas de incidencia de 33,5 x 100 000 mujeres, comparada con la tasa de incidencia más baja de 0,4 encontrada en Ardabil, Irán.

En el caso de México, durante los últimos 25 años, en México se notificó oficialmente 102 544 muertes por cáncer cervical. En términos de tendencias de mortalidad en la república mexicana, las tasas se incrementaron rápidamente al inicio de la década de los ochenta y presentaron sus tasas más altas en el año de 1989, con 10,22 muertes por 100 000 mujeres estandarizadas por la población mundial. La tasa de mortalidad comenzó a disminuir

cuando inició la década de los noventa hasta llegar en 2004 a una tasa de 8,01, la cual todavía no está por debajo de la tasa de 1979, cuando fue de 7,28. Sin embargo, para el periodo de 1989 a 2004, se observa una reducción de la mortalidad de 2,94, alrededor de 3 defunciones menos por cada 100 000 mujeres.

## Detección de la neoplasia cervical en forma oportuna

Diversas evidencias han establecido, en forma indirecta, que el uso poblacional de la prueba de citología cervical, también llamada Papanicolaou, ha disminuido importantemente la incidencia y mortalidad por cáncer cervical, pero exclusivamente en países ricos. En áreas geográficas, como México, el programa poblacional basado en citología es altamente costoso y muy complejo, porque es necesario que a las mujeres que se les detecta anomalías tengan al menos que realizar tres visitas a los servicios de atención médica. Una de las visitas es para la detección, que corresponde al tamizaje de la zona de transformación con citología cervical. La segunda visita se lleva a cabo en presencia de anomalías; por lo que las pacientes son referidas al servicio de colposcopia, para complementación diagnóstica y eventual biopsia. En las mujeres con biopsia positiva, se les brinda el tratamiento correspondiente de lesiones precancerosas, que corresponde a la tercera visita. En México, se ha documentado, cómo en forma innecesaria existen centros de colposcopia que practican hasta 10 estudios de citología cervical posterior a un tratamiento,

incrementando los costos innecesariamente. Por esta razón, existen principios básicos que justifican la adopción de decisiones basadas en evidencias científicas, porque es ampliamente conocido que un solo Pap no garantiza certeza de diagnóstico oportuno de cáncer y su eficiencia se basa en visitas repetidas. Asimismo, los programas poblacionales de cáncer cervical basados en citología, paradójicamente son costosos e ineficientes en áreas con recursos limitados; por lo que es necesario poner en práctica nuevas opciones de prevención que actualmente se encuentran disponibles precisamente para reducir el enorme costo de las tres visitas repetidas. Entre estas nuevas alternativas se incluye, en la prevención primaria, las vacunas profilácticas contra VPH y, en cuanto a la prevención secundaria, la posibilidad de implementar la prueba de VPH como un adyuvante a la citología cervical en el ámbito poblacional, para identificar con mayor certeza a las mujeres con anomalías en sus células cervicales.

En este entorno, nuevas tecnologías están modificando las estrategias de tamizaje a nivel poblacional, por lo que la prevención secundaria de cáncer debe modernizarse ampliamente en el futuro inmediato. El incremento de la prueba de detección de VPH y la inmediata introducción de las vacunas contra dicha infección, cambiarán la manera en que la citología cervical será usada; posiblemente, se privilegiará la detección de VPH como estrategia de tamizaje.

### ¿Por qué ha fallado la detección oportuna de cáncer cervical en países en vías de desarrollo?

La falta de programas organizados de prevención y control del cáncer, lleva a tener muy bajas coberturas de atención. Tradicionalmente existen múltiples prioridades y existe competencia con la asignación de recursos financieros acorde con las necesidades de salud. Desafortunadamente, durante muchos años el cáncer cervical no fue una prioridad en salud y no fue manejado con una perspectiva de género. Adicionalmente, en muchas áreas geográficas existe una limitada infraestructura física y de recursos humanos, un pobre implemento de servicios de prevención primaria y escaso conocimiento de los prestadores de servicios y de la población en riesgo de lo que significa la prevención del cáncer cervical.

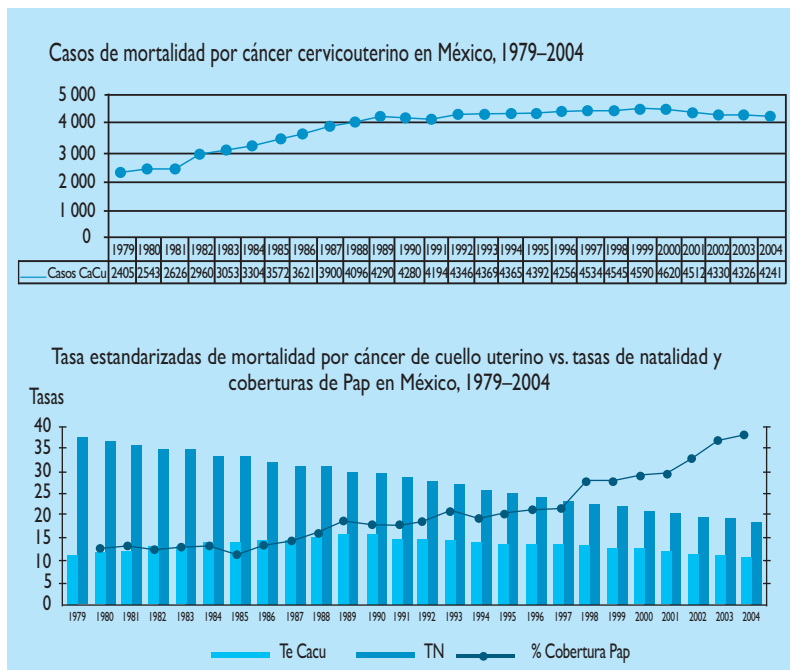
### La detección oportuna de cáncer cervical: El caso de México

Tradicionalmente, se afirma que la reducción de la mortalidad por cáncer cervical en países desarrollados ha sido gracias a la implementación de programas poblacionales organizados de prevención y control con la prueba de citología cervical (Pap). En algunos países latinoamericanos se empieza a observar una tendencia secular de disminución de la mortalidad por cáncer cervical que es atribuida a la cobertura de Pap, y virtualmente no ha sido analizada la influencia de otros factores que se relacionan directamente con la aparición de la neoplasia cervical, como es la disminución de la paridad. En México, se ha observado durante los últimos años una disminución

de la mortalidad por cáncer cervical y el Instituto Nacional de Salud Pública analizó la influencia de la cobertura y validez diagnóstica de Pap, así como la correlación con las tasas de natalidad, para evaluar los principales factores responsables de este hecho.

Nuestro grupo de investigación evaluó en forma integral el programa de prevención y control del cáncer cervical en México a 30 años de su implementación, en tres escenarios: 1) La correlación de las tasas de natalidad y cobertura de Pap en función de las tasas de mortalidad por cáncer cervical, así como la comparación del riesgo de mortalidad en área urbana y rural. Para realizar estas correlaciones fueron utilizados modelos de Poisson y regresión lineal múltiple, durante el período 1979-2004, previa estandarización mundial de la población de estudio; 2) evaluación de las coberturas de citología cervical utilizando las encuestas nacionales de salud; y 3) evaluación de la validez y reproducibilidad diagnóstica en Pap en 24 centros de lectura de México.

Los principales factores que determinan la disminución de la mortalidad por cáncer cervical en México son la tendencia decreciente de las tasas de natalidad y el incremento de la cobertura anual de Pap, particularmente observada durante los últimos 10 años (Figura 1). En esta evaluación, se identificó la enorme inequidad de la prevención de cáncer en México. Una mujer que vive en área rural, por ese simple hecho, incrementa el riesgo de mortalidad por cáncer cervical



**Figura 1.** Casos de mortalidad por cáncer cervicouterino en México 1979-2004 y tasa estandarizada de mortalidad por cáncer de cuello uterino vs. tasa de natalidad y cobertura de Pap en México, 1979-2004.

tres veces más en comparación con mujeres que viven en área urbana. Se cuantifica una proporción cercana al 66% del antecedente de al menos una prueba de citología durante los últimos tres años en mujeres mexicanas. Desafortunadamente, en México existe un problema estructural en la formación, educación continua, evaluación y acreditación de los citotecnólogos que diagnostican las laminillas de Pap. La evaluación de 24 centros de lectura de citología cervical en México, ha logrado evidenciar un elevado índice de resultados falsos negativos; esto significa que, en algunos centros de lectura de Pap en México, por cada dos laminillas con impresión diagnóstica de neoplasia, solo pueden identificar un caso.

En el caso de México, podemos resumir que existe una tendencia

secular de disminución del cáncer cervical relacionada en forma inversamente proporcional con la disminución de las tasas de natalidad y un aumento de la cobertura oportunista de Pap (Tabla 1). Sin embargo, en la era de la introducción de vacunas profilácticas contra VPH, se refuerza la necesidad de acreditar la práctica de los centros de lectura de citología cervical para mejorar la precisión diagnóstica, sobre todo en el futuro, cuando se detectará menos casos. Por esta razón, en países con recursos limitados, como México, debemos priorizar las evaluaciones externas de las intervenciones en salud, así como considerar la realización de estudios de costo efectividad para implementar nuevas políticas de prevención y control que estén basadas en evidencia científica.

### Uno de los grandes avances en la medicina moderna es el conocimiento de que agentes infecciosos producen cáncer: el VPH y el cáncer cervical

El papel causal del VPH en el cáncer cervical ha sido firmemente establecido biológica y epidemiológicamente durante las últimas dos décadas. La mayor parte de los cánceres de vagina y ano son causados por VPH; así como una fracción de cánceres de vulva, pene y orofaringe. Los tipos específicos de VPH 16 y 18 son responsables de producir el 70% de los cánceres de cérvix, vagina y ano; y entre 30 y 40% de los cánceres de vulva, pene y orofaringe. Otros cánceres que han sido causalmente asociados a VPH son el cáncer de piel y de la conjuntiva.

La infección por VPH es una de las más comunes infecciones transmitidas sexualmente, cualquier persona que alguna vez haya sido sexualmente activa estará en riesgo de contacto. De hecho, se estima que 75% de las personas contraerá el VPH en algún momento de sus vidas y afortunadamente solo en muy raras ocasiones una infección persistente con VPH se convierte en cáncer cervicouterino.

### ¿Qué son los virus del papiloma humano y cómo se transmiten?

Son un grupo de más de 200 tipos de virus. Algunos tipos pueden causar verrugas o papilomas. Más de 30 tipos de VPH, pueden pasarse de una persona a otra por medio de contacto sexual. La mayoría de las infecciones de VPH aparecen y desaparecen en el transcurso de unos pocos años. Sin embargo, algunas veces la infec-

**Tabla 1.** Indicadores de impacto en la prevención y control del cáncer cervical en México.

Tasa de mortalidad por cáncer cervical por 100 000 mujeres, estandarizada por población mundial y cobertura de citología cervical.

	Tasa de mortalidad	Cobertura de Pap anual en México (%)
• 1980	12,07	8,3
• 1990	15,62	11,7
• 2000	12,75	19,3
• 2004	10,75	25,0

Riesgo de mortalidad por cáncer cervical, ajustando por lugar de residencia (área rural/ área urbana), tomando como referencia la Ciudad de México<sup>1</sup>:

• Chiapas	RR	10,9	(5,6-21,5)
• Nayarit	RR	10,6	(4,8-23,1)
• Hidalgo	RR	9,9	(5,0-19,9)
• Guerrero	RR	9,8	(5,0-19,5)
• Tlaxcala	RR	9,5	(4,5-20,2)

Control de calidad externo en citología cervical en México<sup>2</sup>

Año	Nº de centros de lectura	Índice de resultados falsos negativos
• 1997	16	10-54 %
• 2005	24	3,3-53 %

Nuevas alternativas de prevención secundaria en comparación con citología cervical, en México. Resultados del estudio de 7 868 mujeres derechohabientes del IMSS en Morelos<sup>3</sup>.

Tipo de prueba	Sensibilidad	Especificidad	VPP
• Papanicolaou	59,4 (49,2-68,9)	98,3 (98,0-98,6)	36,1
• VPH (cérvix)	93,1 (85,8-96,9)	91,8 (91,2-91,4)	14,9
• Auto-toma vaginal	71,3 (61,3-79,6)	89,2 (88,5-88,9)	9,1

Prevalencia de ADN de virus de papiloma humano en población mexicana.

Población	Edad	Técnica utilizada	Tipo de muestra	Prevalencia%
• Mujeres <sup>4</sup> (Pap normal)	18-65	Hibridación reversa	Cérvix uterino	12
• Mujeres <sup>5</sup> (IMSS)	18-65	Captura de híbridos 2	Cérvix uterino	9,3
			Auto-toma vaginal	11,6
• Hombres <sup>6</sup> (Morelos)	18-45	GP5/PCR	Glande, uretra	42,7
• Hombres <sup>6</sup> (Morelos)	18-45	GP5/PCR	Orina	9,7
• Hombres <sup>6</sup> (Soldados)	18-45	Hibridación reversa	Genitales externos	46,4
			Uretra	20,8
			Meato urinario	12,1
• Hombres <sup>7</sup> (vasectomizados)	25-45	Hibridación reversa	Genitales externos	8,7

Fuente: 1. Palacio-Mejía LS, Rangel-Gomez G, y col. Salud Publica Mex. 2003;45(Suppl 3):S315-25. 2. Lazcano-Ponce EC, Alonso de Ruiz P, y col. Acta Cytol. 1997;41:277-84. 3. Salmeron J, Lazcano-Ponce E, y col. Cancer Causes Control. 2003;14:505-12. 4. Lazcano-Ponce E, Herrero R, y col. Int J Cancer. 2001;91:412-20. 5. Lazcano-Ponce E, Herrero R, y col. Sex Transm Dis. 2001;28:277-80. 6. Lajous M, Mueller N, y col. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14:1710-6. 7. Vaccarella S, Lazcano-Ponce E, y col. Int J Cancer. 2006;119(8):1934-9.

ción del VPH se mantiene por muchos años, causando o no anomalías en las células.

Algunos tipos de VPH se conocen como virus de 'riesgo bajo', porque rara vez se convierten en cáncer. Los VPH que tienen más probabilidades de llevar al desarrollo de cáncer se conocen como

virus de 'riesgo alto'. Los VPH de riesgo alto que se transmiten por contacto sexual son los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69 y posiblemente algunos otros. Es importante volver a enfatizar que la mayoría de las infecciones de VPH desaparece por sí sola y no causan cáncer.

### ¿Qué utilidad tiene saber el tipo específico de virus de papiloma humano en la población general?

Estudios epidemiológicos que han usado una gran variedad de procedimientos de laboratorio para tipificar VPH han estimado que cerca de 70% de los casos de cáncer cervical son atribuibles a VPH 16-18. Esta proporción es mayor en países desarrollados (72 a 77%), en comparación con los países pobres (65 a 72%). Asimismo, entre 41 y 67% de las lesiones de grado alto, en menor proporción en las lesiones de grado bajo (16 a 32%); y entre 6 y 27% en los diagnósticos de células escamosas atípicas de significancia no determinada (ASCUS) son atribuibles a estos tipos de VPH. Por esta razón, la introducción de una vacuna contra los tipos específicos de VPH 16 y 18 impactará en gran medida la incidencia y mortalidad por cáncer cervical en poblaciones que alcancen elevadas coberturas de vacunación.

Después del VPH 16 y 18, los tipos de VPH más frecuentes observados a nivel mundial son 31, 33, 45, 52 y 58. El 6 y 11 son los agentes que causan verrugas anogenitales y papilomatosis respiratoria recurrente.

### ¿Cómo se desarrolla la enfermedad después de una infección por VPH?

El VPH es altamente transmisible y existe una contundente evidencia de que la transmisión del VPH ocurre primariamente por una actividad de vía sexual, más comúnmente vaginal y relaciones sexuales anales.

Actualmente, es conocido que una infección persistente por VPH de un epitelio metaplásico de una zona de transformación cervical,

con uno de los 12 a 18 tipos de VPH que infectan el tracto genital femenino, puede producir una progresión clonal de un epitelio persistentemente infectado, que es reflejo de lesiones precursoras de cáncer o cáncer invasor.

Para el desarrollo de la neoplasia cervical, otros factores son necesarios para la transformación de una infección persistente a neoplasia cervical; el uso de hormonales anticonceptivos por largos períodos de tiempo, elevada paridad, tabaquismo y coinfecciones con HIV han sido identificados como cofactores.

Asimismo, existe una fuerte interacción con la coinfección con *Chlamydia trachomatis* y *Herpes simplex* tipo 2, inmunosupresión y deficiencias alimenticias. Recientemente, se ha identificado factores genéticos, inmunológicos del huésped, variantes del VPH específicos del tipo 16 y 18, carga e integración viral, como responsables de la persistencia.

Todos ellos forman parte de una compleja interacción que da como resultado la transformación maligna de un grupo de células susceptibles.

## APLICACIONES CLÍNICAS DE LA PRUEBA DE VPH

El hallazgo de que el cáncer cervical solo ocurre en mujeres que se infectan persistentemente por infección de VPH de riesgo alto, ha llevado al desarrollo de novedosas estrategias de prevención con nuevas tecnologías adicionales a la prueba de citología cervical. En el momento actual, se dispone de métodos sensibles de biología molecular que incrementan dramáti-

camente la posibilidad de identificar lesiones precursoras que anteceden al cáncer invasor. Con la información disponible actualmente, existe suficiente evidencia epidemiológica para recomendar la prueba de VPH como estrategia de detección primaria de lesiones precursoras de cáncer cervical.

Existe suficiente evidencia para recomendar la prueba de VPH como estrategia de tamizaje como adyuvante a la prueba de citología cervical en países como México, en mujeres con anomalías (atipia celular) y como un sistema de vigilancia epidemiológica en mujeres que reciben tratamiento para lesiones precursoras de cáncer cervical.

### ¿Cuál es la utilidad de la prueba de VPH en el ámbito poblacional?

En programas poblacionales de elevada cobertura puede ser utilizada como adyuvante de la prueba de Pap, para la detección de casos entre mujeres asintomáticas mayores de 30 años sin una referencia diagnóstica. También puede ser utilizada para la vigilancia de mujeres con diagnóstico de atipia de células escamosas de significancia no determinada (ASC-US), y para el seguimiento de casos tratados, porque mejora la vigilancia de lesiones recurrentes posterior a un tratamiento.

### ¿Por qué la prueba de VPH constituye una alternativa atractiva en un PDOC?

Existe amplia evidencia epidemiológica de que el Pap convencional es menos sensible que la prueba de VPH. Por esta razón, programas de detección oportuna de cáncer con Pap compensan la baja sensibilidad con períodos de tamizaje

menores de 3 años. Adicionalmente, la prueba de VPH puede ser automatizada y con implementación de controles de calidad en grandes cantidades.

Asimismo, la prueba de VPH utilizada como adyuvante al Pap, en resultados negativos, puede implementarse con una periodicidad mayor a 5 años, porque en estudios previos se ha demostrado que una mujer con una prueba de Pap normal y una prueba de VPH negativa, virtualmente no desarrollará cáncer cervical en períodos hasta de 10 años.

### Principal limitación de la utilización de la prueba de VPH en programas de detección oportuna de cáncer

Existen diversas precauciones que hay que considerar cuando se utiliza la prueba de VPH como estrategia de tamizaje, entre ellas que la mayor parte de las infecciones por VPH diagnosticadas no progresarán a cáncer, por lo que existe el riesgo de establecer intervenciones muy costosas e incrementar las consecuencias psicológicas negativas a las pacientes.

Desde el punto de vista de salud pública, existe un efecto sinérgico de Pap + VPH; este se traduce en la posibilidad de incrementar el intervalo en las pruebas de tamizaje. El 'efecto protector' de una prueba de VPH y Pap negativo es de al menos de 5 años, comparado con 2 años de un Pap negativo.

Estudios clínicos han demostrado que la prueba de VPH puede ser utilizada para el seguimiento de Pap anormales, el monitoreo de mujeres tratadas con lesiones NIC 3 / cáncer cervical y para el tamizaje primario de neoplasia cervical.

La prueba de VPH tiene mayor sensibilidad y valor predictivo negativo para la identificación de mujeres con NIC 3 en comparación con Pap. Sin embargo, la especificidad de VPH es menor a Pap. Por esta razón, existe una restricción de la utilización de VPH como estrategia de tamizaje en los programas poblacionales de detección oportuna de cáncer, la edad. Los programas que utilicen Pap + VPH deberán concentrarse exclusivamente en mujeres mayores de 35 años con infección por VPH persistente (al menos dos pruebas positivas de ADN de VPH en un período de 1 año), la que tiene característica de carcinógeno, de acuerdo a la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer.

## VACUNAS PROFILÁCTICAS CONTRA VPH

Aunque no hay actualmente cura médica para la infección por VPH, se puede dar tratamiento a las lesiones y verrugas causadas por estos virus.

Una vacuna profiláctica contra VPH ha sido aprobada por primera vez en el mundo, en México, en junio de 2006. Posterior a este hecho, la FDA en EE UU también la aprobó, y luego Brasil, Nueva Zelanda y Australia, entre otros, han aprobado su aplicación.

Partículas parecidas al virus de papiloma humano (VLPs) pueden ser generadas por la síntesis y auto ensamble *in vitro* de la principal capsida de la proteína viral L1. VPH L1 VLPs son morfológica y antigénicamente el más idéntico de los viriones nativos y su tecnología ha sido explotada para producir subunidades de vacunas.

Las vacunas generan elevados títulos de anticuerpos anti-L1 VLP que persisten con niveles 10 a 100 veces mayores a las infecciones naturales; son anticuerpos inmunodominantes neutralizantes.

## Principales hallazgos clave de vacunas profilácticas contra VPH

Se ha documentado recientemente la elevada eficacia de vacunas contra VPH en mujeres antes de que inicien su vida sexual o libres de la infección ( $\pm 100\%$  para lesiones relacionadas por VPH – Dos vacunas). Existe buena persistencia de anticuerpos durante 3 a 5 años y se pronostica que estos al menos tendrán niveles inmunogénicos 30 años después de la vacunación. También, ha sido comunicado un aceptable perfil de seguridad. La única noticia mala es que no existe un efecto de la vacuna en mujeres infectadas previamente con VPH.

## Consulta sobre programas de salud sexual y reproductiva y vacunas contra VPH, OMS 2006

En una reciente consulta llevada a cabo por la OMS para llegar a un consenso sobre estrategias globales de introducción de la vacuna contra VPH, se establecieron los siguientes conceptos:

La vacunación contra VPH se incorporará a programas nacionales de inmunización con un fuerte peso sociopolítico, al promover salud sexual en niñas (y niños) antes de que inicien su vida sexual.

Sin embargo, se presenta una ventana de oportunidad que consiste en la posibilidad de fomentar la salud sexual y reproductiva de los adolescentes, por lo que será necesario desarrollar un paquete de consejería para población joven que recibirá vacuna contra VPH.

Los obstáculos que se presenten y la forma en que se resolverán, serán lecciones de gran utilidad para el desarrollo y posible introducción de vacunas contra VIH en el mediano plazo.

## Desafíos actuales de la prevención de cáncer cervical con vacunas

Ante la inminente introducción de vacunas profilácticas contra VPH, se debe de integrar programas de salud sexual y reproductiva, con los de control del cáncer.

Es impostergable el programar acciones que posibiliten identificar e impactar a la población que será susceptible de vacunación.

En el futuro inmediato, será necesario implementar la coordinación entre programas nacionales de inmunización, salud sexual y reproductiva, control del cáncer, salud del adolescente y control de infecciones de transmisión sexual, incluyendo VIH.

El principal factor de factibilidad para entrar a la nueva era de prevención de cáncer cervical será la de garantizar financiamiento para asegurar acceso equitativo y abastecimiento suficiente.

## INVESTIGACIÓN EN PREVENCIÓN PRIMARIA DE CÁNCER CERVICAL: ¿QUÉ NECESITAMOS SABER?

### Edad de vacunación

Se debe definir los grupos de edad que serán susceptibles de vacunación. La efectividad de esta generación de vacunas profilácticas contra VPH se observa en mujeres antes de que inicien su vida sexual. Incluso, los mayores niveles de inmunogenicidad están relacionados inversamente con la edad.

### ¿Vacunación universal para mujeres y hombres?

Es necesario establecer como política de salud, en países como México, la priorización de la vacunación en mujeres y cuando se alcancen elevadas coberturas, incluir a los hombres. Porque de lo contrario se estará disminuyendo la cobertura de prevención primaria al grupo que padece mayoritariamente la enfermedad.

### Protección cruzada

Con la emergencia en el futuro inmediato de vacunas polivalentes (8 tipos específicos) se incrementará en una pequeña proporción la efectividad de la vacuna contra VPH. Sin embargo, actualmente las dos vacunas que estarán comercialmente disponibles han puesto en evidencia un efecto protector contra tipos de VPH que son filogenéticamente similares, cuyo efecto, aunque es modesto (< 30%) es muy alto para el espectro poblacional.

### Duración de la inmunidad

Recientemente se ha establecido el incremento hasta 100 veces más de los niveles de inmunogenicidad de las vacunas desarrolladas en comparación con la inmunidad natural. De hecho, no existe razón para pensar que, a pesar de que los niveles de anticuerpos disminuyan con la edad, sus efectos no permanezcan a largo plazo.

### Eficacia y efectividad - número de dosis de vacuna necesaria

No existen reportes sobre el efecto de la vacuna en mujeres que solo reciben una o dos dosis; o a las que se les aplica la vacuna por intervalos mayores transcurridos en la aplicación de la misma.

Esta información es necesaria y será sustantiva en las políticas poblacionales, y solo el transcurso del tiempo nos podrá dar las respuestas.

### Rango aceptable para el intervalo entre las dosis de vacunas

Esta información solo será disponible cuando se establezcan sistemas de vigilancia epidemiológica de la fase IV de la implementación de la vacuna. Por lo que será necesario considerar este hecho en la implementación de los mismos.

### Seguridad y eficacia en sujetos inmunosuprimidos (VIH+)? o en mujeres embarazadas

La inmunosupresión causada por VIH incrementa considerablemente, no solo la prevalencia e incidencia de VPH en región perianal, sino las lesiones intraepiteliales en la zona de transformación anal. Por esta razón, si la vacuna no tiene contraindicaciones para ser aplicadas en sujetos inmunosuprimidos por VIH tendrá un gran impacto en diversas áreas geográficas y grupos con prácticas sexuales de riesgo alto.

### Efecto sobre una mujer VPH+

Desafortunadamente, las primeras evidencias de los ensayos clínicos de fase III han puesto de relevancia el virtualmente nulo efecto de la vacuna contra VPH en mujeres infectadas al momento de la infección. Mayor periodo de vigilancia epidemiológica será necesario para confirmar este hecho.

### Efecto terapéutico

Una segunda generación de vacunas será implementada para buscar que esta estrategia de prevención primaria tenga un efecto te-

rapéutico que actualmente no ha sido demostrado en mujeres y hombres que sufran infecciones por VPH al momento de aplicación de la vacuna.

### Compatibilidad e interacción con otras vacunas. ¿Podrán ser administradas en forma simultánea?

Para el sistema nacional de vacunación, esta será una pregunta relevante, porque puede hacer más eficiente la introducción de la misma. No existe suficiente información para clarificar este hecho y los sistemas de vigilancia epidemiológica diseñados para implementarse en fase 4 podrán ofrecer una respuesta.

### Estabilidad - logística/ red fría/ potencial de distribución

Esta consideración logística es crucial para la introducción eficiente de la misma y deberá ser tenida en cuenta particularmente en el ámbito privado.

### Costos

Se ha logrado documentar un elevado costo efectividad de la aplicación de la vacuna profiláctica contra VPH en diversas poblaciones, incluyendo México. Sin embargo, actualmente la discusión no se centra en el elevado costo-efectividad de la vacuna, sino en la factibilidad que tendrán los gobiernos para implementarla en el ámbito poblacional. El costo comercial de la vacuna cuadrivalente contra VPH en México (240 dólares por tres dosis), representaría una inversión cercana a 17 mil millones dólares, que implicaría tres veces el costo del sistema de vacunación nacional en México, si se pretendiera vacunar a los cerca de 4 millones de mujeres entre 9 y 15 años de edad.



## LA NUEVA ERA DE PREVENCIÓN

El hallazgo de que la neoplasia cervical solo ocurre en mujeres infectadas persistentemente por infecciones por VPH de riesgo alto ha llegado a cambiar la perspectiva de prevención primaria y secundaria de esta enfermedad. Ahora son disponibles métodos de biología molecular muy sensibles que virtualmente logran identificar todas las lesiones que anteceden el cáncer invasor. El más importante avance para el control global de la enfermedad, sin duda, es la emergencia de vacunas profilácticas contra VPH 16 y 18. Con estos hechos se inicia una etapa que cambia el paradigma de prevención y control del cáncer cervical, cuyo impacto en la reducción de la incidencia y mortalidad podrá ser observado

por muchos de nosotros en los próximos 20 años. El principal desafío será establecer una respuesta social organizada acorde a nuestra infraestructura física y de recursos humanos, nuestra factibilidad financiera para implementar en el ámbito poblacional las nuevas tecnologías, y muy importantemente, considerar la necesidad de educación y promoción de la salud acordes con las necesidades locales y regionales; todo ello para garantizar uno de los principales derechos a la salud, la equidad de acceso a toda nuestra población.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Bray F, Pisan P, Parkin DM. Globocan 2002 cancer incidente. Mortality and prevalence worldwide. IARC Cancerbase N° 5 version 2.0. Lyon: IARC Press: 2004.
2. Sadjadi A, Malekzadeh R, Derakhshan MH, Sepéhr A, Nouraié M, Sotoudeh M. Cancer
3. Madrigal de la Campa Mde L, Lazcano Ponce EC, Infante Castaneda C. Overuse of colposcopy service in Mexico. *Ginecol Obstet Mex.* 2005;73(12):637-47.
4. Cuzick J, Clavel C, Petra KU, Meijer CJ, Hoyer H, Rotean S. Overview of the European and North American Studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer.* En prensa.
5. Palacio-Mejía LS, Rangel-Gomez G, Hernandez-Avila M, Lazcano-Ponce E. Cervical cancer, a disease of poverty: mortality differences between urban and rural areas in Mexico. *Salud Publica Mex.* 2003;45 Suppl 3:S315-25.
6. Muñoz N, Castellsagué, Berrington A, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine.* 2006;24S3:S3/1-S3/10.
7. HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine.* 2006;24S3:S3/26-S3-34.
8. Burden and management of non-cancerous HPV related conditions: HPV 6/11 disease. *Vaccine.* 2006;24S3:S3/35-S3-41.
9. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa L. Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine.* 2006;24S3:S3/42-S3-51.
10. Sherman ME, 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.