



# INFECCIÓN POR VIRUS PAPILOMA HUMANO Y CÁNCER CERVICOUTERINO: ¿EN LAS PUERTAS DE LA PREVENCIÓN?

Dra. Katia Abarca V. (1)

## ASOCIACIÓN DE VIRUS HPV Y CÁNCER

El rol del virus papiloma humano (HPV) como agente causal del cáncer cervicouterino ha sido firmemente establecido, encontrándose DNA de este virus en 99,7% de muestras tumorales de mujeres de distintas zonas del mundo. Asimismo, se ha comprobado la participación de los genes de HPV denominados E6 y E7 en el proceso de la oncogénesis. Ocho tipos de HPV son responsables del 90% de los cánceres cervicales: 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 y 35. Los tipos de HPV 16 y 18 son los más comunes, dando cuenta del 70% de los cánceres de células escamosas y 89% de los adenocarcinomas/carcinomas adenoescamosos. Resultados combinados de distintas zonas geográficas del mundo muestran que el tipo HPV 16 produce entre 53,5 y 54,6% y el HPV 18 entre 15,8 y 17,2% de los cánceres cervicales. Se han establecido algunos cofactores para el cáncer cervicouterino, como son tabaquismo, uso prolongado de anticonceptivos orales, infección VIH-1 y alta paridad. Sin embargo, la infección viral es la más fuertemente asociada al cáncer, con razones de disparidad (odds ratios) de 282 para el HPV 16 y 225 para el HPV 18. Además de su participación claramente establecida en el cáncer cervicouterino, los tipos HPV de alto riesgo tienen participación en proporciones variables de otros cánceres, como los de vulva, vagina, ano, pene y orofaringe (30-70%). Los tipos de HPV 6 y 11 son los causantes en 90% de las verrugas genitales o condilomas acuminados.

## EPIDEMIOLOGÍA E HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR HPV GENITAL

La infección genital por HPV se adquiere por contacto sexual, siendo la más frecuente de las infecciones transmitidas por esta ruta. Se estima que aproximadamente la mitad de la población adquiere una infección por HPV en el curso de su vida. Globalmente, la prevalencia promedio ajustada de la infección en mujeres es de un 10,4%, pero existen variaciones sustantivas por regiones. La prevalencia es mayor en los primeros años de actividad sexual, fluctuando entre 20- 40% entre los 15 y 25 años, luego baja progresivamente hasta cerca de un 5% en mujeres de edad media para nuevamente mostrar un leve ascenso después de los 60-65 años (curva bimodal).

Cuando ocurre infección del epitelio metaplásico de la zona de transformación cervical por un HPV carcinogénico, la infección puede ser eliminada rápidamente por el sistema inmune innato u otros mecanismos de defensa; de hecho, la mayoría de las infecciones son eliminadas. Sin embargo, un pequeño porcentaje de ellas persisten en el tiempo, pudiendo en el lapso de 1 a 10 años producir neoplasias intraepiteliales, algunas de las cuales también pueden regresar y otras progresar hasta grado 3 y finalmente invadir, dando como resultado un cáncer cervicouterino.

En Chile, la prevalencia global del HPV en muestras cervicales fue de 14% en cerca de 1.000 mujeres estudiadas de 15 a 69 años, observándose una curva bimodal

para la infección por HPV de bajo riesgo y una curva en J reversa para HPV de alto riesgo, con una prevalencia cercana a 20% en menores de 20 años. El único estudio chileno publicado de HPV en muestras de cáncer cervical, encontró los tipos 16 o 18 en 47,3% de 19 muestras analizadas. Están en curso estudios de mayor número de muestras para confirmar la prevalencia de HPV de alto riesgo en pacientes con cáncer cervicouterino, de manera de poder estimar mejor la posible efectividad de la vacuna en el país.

## IMPACTO DEL CÁNCER CERVICOUTERINO EN EL MUNDO Y EN CHILE

El cáncer cervicouterino es el segundo cáncer en frecuencia entre las mujeres en el mundo, con cerca de medio millón de nuevos casos estimados anualmente y 274.000 muertes en el año 2002. La gran mayoría (83%) de estos casos ocurren en los países en desarrollo, con la más alta incidencia en África subsahariana, América Latina, el Caribe y parte de Asia (con tasas que pueden superar los 50/100.000). Las tasas de incidencia más bajas se observan en Europa, Norteamérica y Japón. Del mismo modo varían las tasas de sobrevivencia, siendo entre 63-73% a 5 años en USA y Europa y sólo de 30,5% a 5 años en Zimbawe. Dado que esta enfermedad afecta mujeres relativamente jóvenes, es una causa muy importante de años de vida perdidos en países en desarrollo. Se ha estimado que en el año 2000 el cáncer cervicouterino

(1) Profesor Adjunto. Departamento de Pediatría  
Correspondencia: katia@med.puc.cl

**Declaración de Conflictos de Intereses:** La Dra Abarca ha asistido a congresos y cursos, incluidas reuniones sobre HPV, auspiciados por GSK y MSD, y ha participado en el Comité Consultivo en Vacunación HPV de GSK.



fue responsable de 2,7 millones de años de vida perdidos en todo el mundo y que fue la principal causa de pérdida de años por cáncer en el mundo en desarrollo.

En el año 2004 se presentaron en Chile 1.200 nuevos casos de cáncer cervicouterino (tasa 8,38 por 100.000 mujeres) y 676 muertes, constituyendo la quinta causa de muerte por cáncer en la mujer. Chile ha realizado importantes esfuerzos en optimizar tanto la cobertura y calidad del sistema de tamizaje citológico (Papanicolau periódico), como la disponibilidad de terapia efectiva y oportuna; esto ha permitido reducir la mortalidad por esta causa de un 14,3 en 1990 a un 8,5/100.000 en el año 2003.

### DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA HPV

Durante los últimos años se han desarrollado vacunas contra HPV utilizando la principal proteína estructural del virus (L1) sintetizada por tecnología recombinante en sistemas vectoriales. Luego de su síntesis, estas proteínas se autoensamblan constituyendo las VLP (virus-like particles), cuya administración estimula la producción anticuerpos específicos en títulos muy elevados, al menos 10 veces mayores a los producidos tras la infección natural. Estos anticuerpos persisten en los seguimientos realizados, que hasta ahora se prolongan a los 48 meses post vacunación. La respuesta es fundamentalmente tipo específica, es decir, no existiría inmunidad cruzada entre los tipos, si bien alguna reacción podría ocurrir entre tipos altamente relacionados que comparten ciertos epitopes.

Actualmente se encuentran en desarrollo dos vacunas contra el virus HPV: una vacuna bivalente de los tipos 16 y 18

(elaborada por Laboratorio Glaxo SmithKline) y una cuadrivalente de los tipos 16, 18, 6 y 11 (6 y 11 principales causantes de verrugas genitales) (elaborada por Laboratorio Merck). La vacuna bivalente es producida en baculovirus, utiliza un adyuvante nuevo conocido como AS04 y se administra por vía intramuscular en esquema de 0, 1 y 6 meses. La vacuna cuadrivalente es producida en levaduras, contiene aluminio como adyuvante y su esquema de administración es por la misma vía en esquema de 0, 2 y 6 meses.

A pesar de las diferencias en la formulación de ambas vacunas y en el diseño y análisis de los estudios clínicos, éstos han sido bastante consistentes en demostrar que ambas vacunas son seguras, bien toleradas y altamente efectivas en prevenir infecciones y lesiones causadas por los tipos de HPV contenidos en ellas. Aproximadamente, la eficacia para prevenir infecciones causadas por los tipos contenidos en las vacunas ha sido de 88-90%, para infecciones persistentes a un año de 88-94% y para alteraciones citológicas entre 96-100%.

La vacuna cuadrivalente fue aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) en agosto de 2006 y el CDC (Center of Disease Control) - ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) y la Academia Americana de Pediatría recomendaron su uso rutinario en niñas entre 11 y 12 años, pudiendo también vacunarse mujeres entre los 9 y los 26 años. Su incorporación no llevará consigo cambios en el sistema de tamizaje y diagnóstico precoz del cáncer cervicouterino vigente, al menos en el mediano plazo. El costo actual de cada dosis en USA es de US \$120. Ambas vacunas se encuentran optando a su registro en Chile, el que se espera para el año 2007.

### ÁREAS POR INVESTIGAR

Numerosas interrogantes aún persisten abiertas en espera de mayor investigación, como son duración de la inmunidad, edad óptima para vacunar, protección de tipos relacionados, respuesta en inmunocomprometidos y pacientes con infección VIH, utilidad de la vacunación en hombres, eventual recambio de tipos por efecto de la vacunación, eventuales cambios en los sistemas de tamizaje y/o detección de infección genital tras la incorporación de la vacunación rutinaria, vacunas de uso terapéutico, entre otras. Es posible también que en el futuro se desarrollen vacunas que contengan más tipos de HPV, que permitan aumentar la protección de esta enfermedad en distintas áreas del mundo.

### POSIBLE IMPACTO DE LAS VACUNAS

Se estima que la vacunación contra HPV 16 y 18 podrá reducir aproximadamente el 70% de los casos de cáncer cervicouterino. La decisión de incorporar la vacuna en los esquemas de inmunización rutinarios debe tomarla cada país considerando la situación epidemiológica local e idealmente contando con estudios de costo efectividad locales. Tales estudios se encuentran en curso en nuestro país.

Lamentablemente la mayor morbilidad y mortalidad de esta enfermedad y el menor acceso a sistemas de detección precoz ocurren en los países más pobres, precisamente donde el acceso a nuevas vacunas es sumamente limitado. Por tanto, si bien nos encontramos ante uno de los mayores avances en la medicina preventiva moderna, existe el gran desafío que esta herramienta efectivamente pueda ser administrada a la población que más la necesita.



## REFERENCIAS

1. Bosh FX, Cuzick J, Schiller JT, Garnett GP, Meheus A, Franco EL, et al. HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2006; 24(S3): 1-264.
2. Donoso E, Cuello M, Villarroel L. Reducción en la mortalidad por cáncer cérvico uterino en Chile, 1990-2003. *Rev Chil Obstet. Ginecol* 2006;71:307-312.
3. Ferreccio C, Prado R, Luzoro A, Ampuero S, Snijders P, Meijer C, et al. Population-Based Prevalence and Age Distribution of Human Papillomavirus Among Women in Santiago, Chile. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13: 2271-6.
4. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJE, and the IARC HPV Prevalence 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. *Lancet* 2005; 366: 991-98.
5. Franceschi S, Herrero R, Clifford GM, Snijders PJE, Arslan A, and the IARC HPV Prevalence Surveys Study Group. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int J Cancer* 2006;119:2677-2684.
6. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1757-65.
7. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Moscicki AB, Romanowski B, 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 randomised control trial. *Lancet* 2006;367:1247-55.
8. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebocontrolled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6:271-278.
9. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine* 2006;24:5571-83.