



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL ESPANOL DE MEXICO

TESIS. QUE SE REALIZA PARA LA ACREDITACION DE LA
ESPECIALIDAD DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA.

TEMA: La prevención de cáncer cervicouterino:

Valor y beneficio de las vacunas profilácticas

PROFESOR TITULAR. DR. MANUEL ALVAREZ NAVARRO

PROFESORES ASESORES. DR MANUEL ALVAREZ NAVARRO

DR. DRUSSO VERA GASPAR

PRESENTA. DRA. ERIKA VIRGINIA ABREU VERA

FECHA. MEXICO DF 10 de Agosto DEL 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

A TI DIOS.

A TI MAMA: Por siempre estar a mi lado en las buenas y las malas por ayudarme en el camino de la vida.

A TI PAPA: Por Siempre creer en mí y nunca dudar hasta dónde puedo llegar , eres un gran ejemplo .

A TI NANI: Por darme tu Amor incondicional.

A TI LENNY: Por ser mi hermana y saber que estas ahí.

A TI MARIO: Por estar conmigo en los momentos más difíciles, y siempre escucharme.

A TI CESAR: Por ser la Inspiración más grande en mi vida, por ser la fuerza para luchar y siempre querer ser un ejemplo para ti.

A TI GONZALO. Por impulsarme a realizar lo que tanto me gusta.

A TI TIO DRUSSO: Por enseñarme todo lo que pude aprender de ti, por ser mi guía en la enseñanza.
Gracias Tio.

A TODOS LOS QUE HAN ESTADO CERCA Y LEJOS, EN MI MENTE EN MIS PENSAMIENTOS. EN MI CORAZON.

MUCHAS GRACIAS

LA PREVENCIÓN DE CÁNCER CERVICOUTERINO.
VALOR Y BENEFICIO DE LAS VACUNAS PROFILÁCTICAS

Contenido

Págs.

1. Introducción.....	4
1.1 Marco Teórico.....	7
.Características del virus.....	8
Morfología y clasificación.....	10
3. Patogenia.....;	11
1.7 Persistencia de la Infección.....	12
1.8 Mecanismo de Oncogénesis.....	14
2.- Objetivo.....	19
3. Material y Método.....	19
4.Resultados.....	22
5. Conclusiones.....	37

6 Bibliografía.....41

INTRODUCCION

El cáncer de células escamosas del cérvix es la segunda causa de muerte relacionada con cáncer de la mujer, a nivel mundial. La tasa de mortalidad más alta se ha observado en los países en desarrollo. En México el cáncer cervicouterino es uno de los más frecuentes en mujeres mayores de 25 años, diagnosticándose 10,000 casos anualmente con cerca de 4500 fallecimientos al año (INEGI).

Uno de los descubrimientos más importantes en la investigación de la etiología del cáncer en estos últimos 25 años ha sido la demostración que el virus del papiloma humano es causa necesaria pero no suficiente del cáncer cervicouterino, y se ha afirmado que existen otros factores de riesgo en el ambiente y en el huésped que contribuyen al proceso carcinogénico. La evidencia científica acumulada a partir de estudios virológicos, moleculares, clínicos y epidemiológicos ha permitido demostrar y describir en forma suficiente que el cáncer cervicouterino es en realidad una secuela a largo plazo de una infección persistente por ciertos genotipos del vph, un virus de transmisión principalmente sexual. Se ha aceptado que el cáncer del cuello uterino es una infección de transmisión sexual no resuelta y por lo tanto la vacunación es una medida a considerar en la prevención primaria de los canceres del tracto genital y patologías asociadas a la infección por el vph (1-2)

Actualmente las infecciones persistentes por algunos tipos de vph se consideran como necesarias para desarrollar cáncer cervicouterino. Por lo anterior, el desarrollo de vacunas eficientes contra estos virus se ha considerado de suma importancia para

poder eventualmente ayudar a controlar esta enfermedad, particularmente en países en donde los programas de detección oportuna no han dado aun los resultados deseados. Para el vph no es factible el desarrollo de vacunas tradicionales, las cuales están basadas habitualmente en el empleo de virus atenuados o muertos, y por otro lado faltan sistemas eficientes para producir partículas virales en cantidades suficientes para ser usadas en programas masivos. Sin embargo, afortunadamente, la expresión de la proteína viral tardía L1, sola o en combinación con la L2, se ha utilizado para generar estructuras similares a los viriones infectivos, pero sin su ADN. Se les ha llamado “partículas semejantes a virus” o VLPs. En principio, la efectividad de la vacunación contra el vph, como estrategia para el control del cáncer cervicouterino, puede ser evaluada por monitoreo secular en las tendencias de incidencia del cáncer del cérvix o mediante la conducción de ensayos clínicos aleatorizados. El primer tipo de estudios no puede demostrar en forma convincente su efectividad, porque las tasas de incidencia y mortalidad del cáncer cervicouterino son influenciadas fuertemente por tendencias seculares que son independientes de las medidas de intervención. Por fortuna, se están desarrollando estudios en fase 1 de vacunas profilácticas contra el vph. Cada uno de estos estudios es muy costoso e involucran complejos tipos de diseño (1, 2,3)

MARCO TEORICO

Las vacunas han sido responsables de un incremento sustancial de la esperanza de vida y de la calidad de vida en todos los países, independientemente de su nivel de desarrollo.

Las vacunas se encuentran entre los medicamentos más difíciles de desarrollar y significan una inversión privada elevada. (4)

La prevención del cáncer del cuello uterino está evolucionando rápidamente como consecuencia de la identificación de la causa de la enfermedad un número limitado.

Desde hace más de cuarenta años existía evidencia epidemiológica que apuntaba hacia la posibilidad de que algunos cánceres del tracto genital femenino. La búsqueda de un posible agente infeccioso que pudiera explicar estos hallazgos epidemiológicos se prolongó por muchos años y se pensó en algunos virus como los del tipo herpes, así como en algunos parásitos tricomonas y bacterias chlamydia. (5)

En 1974 zur Hausen y cols. Publicaron un trabajo en el cual describieron secuencias de ADN de papiloma virus en varias neoplasias humanas, pero fue hasta 1976 cuando Neises y Fortín descubrieron los cambios celulares en la citología vaginal, resultantes de la infección por un papiloma virus y que denominaron coilocitos. Demostraron la gran heterogeneidad de la familia del papiloma virus y su relación con muchos tipos de neoplasias, tanto benignas como malignas. Los primeros tipos de virus del papiloma humano (VPH) se aislaron directamente de biopsias de cáncer de cérvix y correspondieron al VPH 16, aislado en 1983 y VPH 18 en 1984. (6)

El cáncer cervicouterino (CaCu) invasor se mantiene como un gran problema de salud pública en las mujeres en todo el mundo. Cerca de 500 mil nuevos casos se registran anualmente y provocan la muerte a 250 mil mujeres; 80% ocurre en países en desarrollo. Debido a que las pacientes con CaCu avanzado presentan índices de curación bajo, e incluso en etapas tempranas alcanzan 80% después del tratamiento óptimo, se requieren nuevas estrategias terapéuticas adyuvantes para mejorar el control de la enfermedad.

Los avances en inmunología, genómica y proteómica han permitido entender las bases celulares y moleculares de muchas enfermedades. Comprender la carcinogénesis y la progresión tumoral a partir de la relación causal entre el virus de papiloma humano (VPH) y el CaCu, ha permitido iniciar nuevos paradigmas clínicos dirigidos a su prevención.

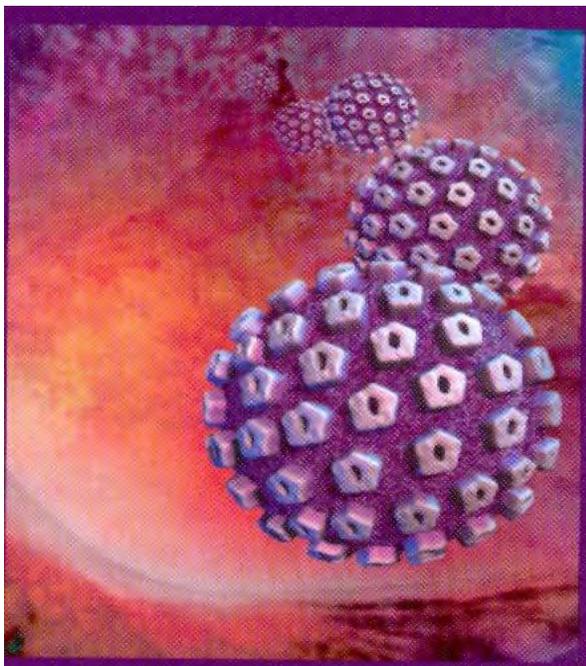
Frecuentemente en la infección genital por virus del papiloma humano (VPH) la paciente se mantiene asintomática por muchos años. La prevalencia de la infección genital por VPH en mujeres y hombres con actividad sexual es de 20 a 40%.

GENERALIDADES

CARACTERISTICAS DE LOS VIRUS

Los papiloma virus humanos son pequeños virus de ADN de doble cadena con una Cápside proteica y al igual que otros virus, aprovechan la maquinaria celular para replicarse; son epitelio trópicos y una vez que alcanzan las células basales pueden permanecer en forma episomal, en estado latente, o bien abandonar esa latencia y aprovechar la diferenciación celular propia del epitelio cervical. De este modo,

paralelamente a la maduración del epitelio cervical, los VPHs expresan sus genes de forma secuencial; en primer lugar los genes tempranos (E1 - E8), en las capas basales y posteriormente, en capas superficiales del epitelio más diferenciado, expresan sus proteínas tardías (L1 y L2) que forman la ápside y permiten el ensamblaje de nuevas partículas virales que repetirán el ciclo. En determinadas circunstancias fisiológicas de “permisividad inmunológica” y tras un periodo de persistencia de la infección, generalmente largo, las partículas de ADN viral que se encuentran en forma episomal, sufren un proceso de integración dentro del genoma celular y con ello una serie de acontecimientos que conducen a un proceso de bloqueo de proteínas con funciones importantes en el ciclo celular (p53 y Rb) y, como consecuencia, alteraciones en el crecimiento normal y diferenciación del epitelio cervical seguidas de un acumulo de errores genéticos que son la base de la transformación tumoral.



Morfología y clasificación

Los virus del papiloma humano o papiloma virus (VPH) son un grupo de virus de ADN que pertenece a la familia Papillomaviridae, no poseen envoltura, y tienen un diámetro aproximado de 52-55 nm. Las partículas virales están compuestas por una Cápside proteica, conformada en un 95% por la proteína L1 y en un 5% por la proteína L2, las cuales se ensamblan para formar capsómeros icosaédricos.

En el interior de la cápside se encuentra un ADN circular de doble cadena de aproximadamente 8,000 pares de bases, constituido por ocho genes y una región regulatoria no codificante: LCR

El genoma del VPH, lo conforman dos tipos de genes, aquellos que son codificados en las etapas tempranas de la infección, conocidos como genes E (del inglés Early = temprano), y aquellos que son codificados durante las etapas tardías del ciclo replicativo del mismo, conocidos como L (del inglés Late = tardío). Se conocen seis genes tempranos: E1, E2, E4, E5, E6 y E7 (aunque se considera que E4 es en realidad un gene tardío), y dos tardíos: L1 y L2. Los genes tempranos codifican proteínas involucradas en la replicación y regulación viral, así como en su capacidad carcinogénica. Por otro lado, los genes tardíos codifican las proteínas estructurales que conforman la cápside viral.

Debemos tener en cuenta que ciertos tipos virales pueden aparecer en lesiones cancerosas como resultado de una coinfección y no ser los agentes etiológicos causales de la transformación tumoral. Como es lógico, los estudios epidemiológicos

atribuyen variaciones poblacionales importantes en la prevalencia y relación causa/efecto de los diferentes tipos virales, sin embargo, es indudable la gran prevalencia o implicación en las patologías de alto grado y carcinomas que en nuestra población tienen los tipos 16 y 18 y la que los tipos 6 y 11 tienen en las patologías de tipo condilomatosa

El VPH genital es considerado como una de las enfermedades de transmisión sexual más común en la población mundial. Se calcula que el 60-75% de la población sexualmente activa está infectada por algún tipo de VPH genital, sugiriéndose que la prevalencia en hombre es similar al de las mujeres. Los VPH de alto riesgo han sido encontrados en el 99.7% de los tumores cervicales analizados.

Patogenia.

Como su nombre lo indica, los VPH inducen la formación de lesiones papilomatosas. La manifestación morfológica más común de la infección por VPH es la verruga, la cual es esencialmente una hiperplasia epitelial benigna con acantosis y papilomatosis considerables.

El proceso neoclásico asociado con el VPH no se limita al epitelio escamoso, sino que también está involucrado con el desarrollo de lesiones de células columnares.

La infección por VPH produce cambios importantes en la morfología celular, por ejemplo se observa la formación de una amplia vacuola perinuclear, el núcleo

agrandado, irregular e hipercrómico, además de ser posible encontrar binucleaciones. Las células que han sufrido estos cambios morfológicos son conocidas como coilocitos y son consideradas como la “huella digital” del VPH.

Sin embargo, la infección por VPH no siempre produce la formación de la lesión papilar típica, también puede producir lesiones conocidas como condilomas plano, que comparten las mismas características citológicas del condiloma acuminado, pero no se alzan sobre la superficie adyacente, por lo que no son visibles a simple vista. En el tracto genital las verrugas (condilomas acuminatum), son comúnmente múltiples y ocurren con frecuencia en la vulva, extendiéndose hacia el portio vaginalis y el cérvix, produciendo lesiones pediculadas que pueden modificarse produciendo masas similares a tumores.

La mayoría de las infecciones por VPH desaparecen después de algunos meses posteriores al diagnóstico. Las lesiones cervicales de bajo grado también tienden a regresar a la normalidad, sin embargo, éstas también pueden progresar hacia lesiones de alto grado con un riesgo absoluto del 15-25% en el transcurso de 2 a 4 años, mientras que las lesiones de alto grado tienen una probabilidad del 50% de progresar a cáncer. En la mayoría de los casos la progresión no es un fenómeno abrupto, sino que transcurre lentamente a través del desarrollo de lesiones pre-malignas y pre-invasivas.

Dichas lesiones pre-malignas del cérvix son conocidas neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y se dividen en tres grados (NIC1, 2 y 3) de acuerdo con la severidad de la lesión. Las características histológicas esenciales de la NIC incluyen la presencia de coilocitos, ausencia de diferenciación citoplásmica o estratificación ordenada y

presencia de células multinucleadas. Cuando estas modificaciones abarcan menos del tercio bajo del epitelio cervical se considera una NIC1; cuando las células afectadas se extienden más allá del tercio bajo del epitelio, pero no abarcan el tercio alto se considera NIC2; mientras que NIC3 es la condición en la cual las células indiferenciadas, no estratificadas y basaloides ocupan más de dos tercios, o incluso todo el espesor del epitelio cervical. Los vasos sanguíneos para obtener los nutrientes y el oxígeno que necesitan (angiogénesis) y desarrollan mecanismos que permiten que las células tumorales se separen del tumor principal, penetren al torrente sanguíneo y linfático y alcancen tejidos distantes donde crecen como tumores secundarios o metástasis. Concomitante a la transformación tumoral del queratinocito, otras múltiples alteraciones genéticas participan e inciden en los mecanismos naturales involucrados en el procesamiento y presentación de los antígenos por la célula.

Persistencia de la infección

Muchos VPH son capaces de ocasionar infecciones de larga duración sin efectos citoplasmáticos aunque con producción de viriones la infección puede ser crónica o latente o bien tener reactivaciones clínicas o latentes o bien tener reactivaciones productivas intermitentes esta persistencia de la infección Virus de Papiloma humano va a depender totalmente de la respuesta inmune del cuerpo.

Y se habla de mecanismos de evasión del virus que son: 1. El huésped puede producir un exceso de anticuerpos neutralizantes con capacidad de inhibir a los Anticuerpos a la neutralización viral.

2. la respuesta inmune se evita mediante depleción de las moléculas Histocompatibilidad

3. Disminución notable de las células de Langerhans.

Mecanismos de carcinogénesis del VPH

Partiendo de la infección de las células basales, se conoce que los VPHs aprovechan el proceso de diferenciación y la maquinaria celular para sintetizar las proteínas que permitirán ensamblar nuevas partículas víricas. La célula infectada durante la fase G1 del ciclo celular y por la acción de 2 antioncogenes (p53-Rb) “revisa” su secuencia de ADN y al encontrar parte del ADN viral en varios sitios cromosómicos, no puede reparar el error y lo que hacen los antioncogenes es dirigir la célula infectada a “una muerte celular programada” (apoptosis) evitando así que la célula infectada sea propagadora de la IVPH. Los virus de alto riesgo (VPH-AR), se protegen de este mecanismo de protección en la forma siguiente:

- 1) Se ha demostrado que la expresión E6 y E7 en los VPHs es muy baja, ya que la E2 Viral por medio de la región reguladora (URR) mantiene dicha regulación y solo bajo circunstancias especiales ocurre la desregulación,
 - a) IVPH con gran carga viral y
 - b) Sin gran carga viral, aunque si persistencia del VPH-AR, la integración al azar de fragmentos del ADN viral con rotura a nivel de E2, pero teniendo E6 y E7, se permite una sobreexpresión de estos genes.

- 2) Los genes E6 y E7 transcriben un producto cuya traducción resultará de la producción de proteínas E6 y E7 que bloquearán respectivamente a p53 y Rb 2. El evitar la apoptosis, resulta en inmortalización celular, con células con muchos errores en su ADN (células con fenotipo neoplásico).

Diversas evidencias experimentales sugieren que una célula infectada por VPH tiene menor capacidad que una célula normal no infectada, de controlar el ciclo celular, reparar mutaciones, responder a estímulos de diferenciación celular y vigilancia inmunológica.

La IVPH-AR no es el único factor aislado que se requiere para la inducción de la carcinogénesis y de ahí la importancia de los cofactores, cuyo mecanismo de acción es poco conocido. Algunos cofactores son activadores de la transcripción viral por ej. tabaco, esteroides, agentes infecciosos (Chlamidyas, virus del Herpes, VIH). Otros factores son inmunosupresores y pueden existir los mutagénicos.

Las alteraciones genómicas de la célula huésped se han estudiado y se refiere a alteraciones cromosómicas, tanto numéricas (monosomías y trisomías), como estructurales y funcionales.

Las células inmortalizadas por el VPH y líneas celulares de carcinomas anogenitales a menudo son aneuploides. Algunas deleciones se han descubierto en el brazo corto del cromosoma 11 y en el largo del 18, si bien los cambios estructurales se encuentran con mayor frecuencia en los cromosomas 1,3 y 5

Evolución natural de las infecciones por virus del papiloma humano

Se entiende como historia o evolución natural de una enfermedad, **“El curso clínico de la enfermedad, cuando no es alterado por intervenciones terapéuticas”**.

Los factores relacionados con la evolución natural de una enfermedad, pueden pertenecer al huésped de la enfermedad o al microorganismo responsable.

Existe la evidencia de que el cáncer cervicouterino invasor se inicia a partir de lesiones intraepiteliales precursoras y lo anterior se sustenta en diferentes observaciones:

- 1) Hay una relación temporal entre el cáncer cervicouterino invasor y las neoplasias intraepiteliales (NIC). ya que el NIC ocurre por lo menos una década antes que el CACU. (2)
- 2) Las mujeres con NIC tienen un riesgo relativo más alto de desarrollar CACU, en comparación con mujeres sanas;
- 3) Un carcinoma invasor temprano es precedido de NIC y en los casos de invasión franca, se observa frecuentemente presencia de focos de microcarcinoma. (7)
- 4) los resultados obtenidos por medio de citogenética, biología molecular, cultivo de tejidos y mediciones morfométricas demuestran similitudes entre los epitelios escamosos displásicos sin invasión y los neoplásicos con invasión. (7);
- 5) Las lesiones precursoras y el CACU comparten factores de riesgo idénticos. (8)

6) Una proporción importante de NIC progresan a carcinomas in situ e invasores en caso de no ser tratados. (9)

Hay estudios de seguimiento prospectivos que establecen la relación entre la IVPH y algunas variedades de NIC , aunque ha habido dificultad para establecer una verdadera relación causal ya que hay formas frecuentes de expresión de la IVPH, pero no suficientemente diagnosticadas (la infección subclínica y la latente) (10)

No hay duda de la relación entre los VPH de alto riesgo y el desarrollo de NIC y las evidencias son:

1) Datos morfológicos de IVPH en diversos grados de NIC.

2) En todos los grados de NIC se detecta ADN/VPH y la transcripción viral activa se demuestra por la presencia de transcritos de RNA viral después de efectuar hibridación del RNA. (10)

3) Hay estudios de cohorte prospectivos que comparan la evolución natural del NIC y las lesiones cervicales por VPH.

COMPARACIÓN ENTRE LA EVOLUCIÓN NATURAL DEL CIN Y DE LAS LESIONES CERVICALES POR HPV				
LESIÓN	REGRESIÓN	PERSISTENCIA	PROGRESIÓN A CIS	PROGRESIÓN A CÁNCER INVASOR
CIN I	57%	32%	11%	1%
CIN II	43%	35%	22%	5%
CIN III	32%	<56%	-	>12%
HPV-no CIN	79.9%	14.6%	5.2%	0%
HPV- CIN I	65.1%	20.8%	14.2%	0%
HPV- CIN II	58.6%	18.6%	21.4%	0%
HPV- CIN III	11.6%	9.3%	79.1%	0.5¹

Syrjanen Kari J. 2007

La regresión puede ser temprana o tardía. La temprana parece asociarse con la edad temprana del huésped y la tardía parece aumentar en forma proporcional a los años de seguimiento (12)

Con respecto a persistencia de la neoplasia intraepitelial del cérvix se ha reportado disminución de un 60% después de los 24 meses y de un 17% después de los 120 meses (12)

La progresión solo se comprueba histopatológicamente. La progresión a CIN III obliga a excisión inmediata, sea conización o LLETZ. La progresión de CIN III a cáncer invasor puede ser hasta de un 12%. (9)

La recurrencia después de un tratamiento adecuado de un NIC III, se ha observado alrededor del 0.2% de todas las lesiones después de un período de seguimiento de 10 años (12)

OBJETIVO

1. Revisar la literatura médica relacionada con vacunas profilácticas contra la infección por virus de papiloma humano para establecer las recomendaciones para su uso, así como las limitaciones de su aplicación con estudios basados en la evidencia científica.
2. Obtener resultados por medio de preguntas estructuradas con respuesta bien sustentada.
3. Síntesis de la evidencia y la recomendación.

MATERIAL Y METODO

Las acciones de búsqueda de información se jerarquizaron de acuerdo al nivel de evidencia científica, con el fin de unificar criterios.

Se realizaron preguntas estructurales y se obtuvieron respuestas: bien sustentadas, lo cual arrojó resultados actualizados de

Se identificaron inicialmente las fuentes de información primarias y secundarias (revisiones bibliográficas del Hospital Español de México, las Guías de prácticas clínicas del IMSS y del colegio Mexicano de especialista de Ginecología y obstetricia.) y por otro lado se acceso a los sitios electrónicos siguientes: American college of Obstetrican and Gynecology, (PUBMED, COCRHANE, MEDLINE [www. Hp.today.com](http://www.Hp.today.com), Medline, www.insp.mx/salud. [www. Science direct.com](http://www.Science direct.com),www.jlgtd.com, www.smeo.org.mx.

Para lo anterior seguimos tres de los cinco pasos básicos de la medicina basada en evidencia.

- 1.- Formular .una pregunta clínica clara y relevante a partir de un problema médico.
- 2.- Búsqueda de publicaciones para encontrar la mejor evidencia externa en artículos clínicos relevantes.
3. Evaluación critica de la evidencia para determinar su valor, importancia y utilidad.

Toda la información recopilada.

1. Tenían que ser recientes o actualizadas por lo menos 5 años previos.
2. Señalar las citas Bibliográficas.

La información realizada, se obtuvo por consenso de investigación, y por medio de esta forma se decidió cual sería la información por utilizar para la elaboración de este trabajo.

Las escalas sobre el nivel de evidencia y grado de recomendación se basan en

Los criterios de la OMS:

I. Evidencia obtenida con estudio controlado con asignación aleatoria.

II 1 Evidencias contenida de estudio controlado sin asignación aleatoria

II 2 Evidencia Obtenida de estudio de Cohorte O Estudio de control analítico preferentemente de un grupo de investigación.

II 3 Evidencia obtenida de múltiples series con y sin intervención.

III Opinión de Autoridades recomendadas basadas en experiencia clínica estudio descriptivo, reportes y comité de expertos.

Nivel de evidencia A: recomendaciones basadas en evidencia consistente

Nivel de evidencia B: recomendaciones basadas en evidencia inconsistente o limitada,

Nivel de evidencia C: recomendaciones basadas en consenso u opiniones de expertos.

RESULTADOS.

En que ha consistido la investigación moderna del Virus de papiloma humano?

El estado actual de investigación del Virus del Papiloma Humano se logro gracias a los métodos modernos de biología molecular, sin embargo la investigación del VPH en general, tiene la dificultad de que no es posible cultivar estos virus en sistemas estándar de cultivo celulares. Por otro lado, la eficiencia de la amplificación in vivo es sumamente baja para la mayoría de los papilomas virus y esto conlleva, a que no es posible realizar experimentos virológicos. Mediante un proceso que puede denominarse, de virología inversa, las proteínas virales se determinaron, a través de la secuencia de los genes que las codifican.

Subsecuentemente, se han expresado varios genes en vectores diversos, utilizando métodos de clonación. Estos métodos también permitieron la producción de las partículas similares al virus (VLPs) que constituyen el componente activo de las vacunas contra la infección del VPH, disponibles en la actualidad. (7)

Recomendación: Continuar la investigación de formación de partículas parecidas a los VLPs y que incorporen múltiples tipos de L1 VLP, con el fin de obtener una mayor protección.

2. Qué importancia tiene la variabilidad genómica de VPH y cuáles son las implicaciones en la frecuencia de cáncer cervicouterino?

Diversos datos epidemiológicos a nivel mundial han sugerido que variaciones en el genoma de los VPH representan un factor que puede modificar su potencial oncogénico y tener un impacto directo en la incidencia de CaCu (10, 14-16).

Entre los aspectos que pueden favorecer la transformación viral maligna se encuentran variaciones en la secuencia de las proteínas virales E6 y E7 las cuales permiten que estas proteínas virales interaccionen con proteínas reguladoras del ciclo celular como p53 y pRB alterando sus funciones normales. Uno de los eventos contrarios a este mecanismo de carcinogénesis más claros es la falla de las proteínas virales E6 y E7 de los VPH 6 y 11 (no oncogénicos o benignos) en formar complejos con las proteínas supresoras p53 y pRb.

De manera interesante, la mayor variabilidad genómica en VPH que ha sido reportada, es para el VPH 16 y 18 a la cual es factible atribuir su elevado potencial oncogénico (10, 14-16).

Al menos cinco variantes virales son bien reconocidas para el VPH 16: la asiático americana (AA), la europea (E), la africana (Af), la asiática (As) y la norteamericana (NA), mientras que para el VPH tipo 18 son tres las reportadas; la Asiático-Americana (AA), la Europea (E) y la Africana (Af). De manera interesante se ha observado que en

regiones geográficas con una alta prevalencia de las variantes AA y Af de los VPH 16 y 18 coincide con países con un incremento en la incidencia de cáncer anogenital, en su mayoría países de Latinoamérica, África y algunos de Asia (17).

En México, también se ha relacionado la alta incidencia de CaCu con la frecuencia de infecciones por VPH16 (50-70%), siendo las variantes AA y Europea E350G las más comúnmente identificadas. En la mayoría de los casos, la variante E ha sido preferencialmente detectada en lesiones Intraepiteliales de alto grado o HGSIL (33%) y en CaCU (24%), mientras que la variante AA solo ha sido identificada en CaCU, lo que sugiere un mayor potencial oncogénico para esta variante (11-20).

Cuál es el riesgo relativo de desarrollar alguna enfermedad escamosa cervical?

En algunos casos los datos derivados de la aplicación de nueva tecnología en la identificación de los VPH ha servido de base para calcular el riesgo relativo de desarrollar algún tipo de lesión cervical con ayuda de análisis de regresión logística múltiple estimando que casos positivos para el VPH 16 podrían tener de 3.6 a 5.8 veces mayor riesgo de desarrollar lesiones Intraepiteliales precursoras de bajo y alto grado que aquellos casos infectados con otros tipos virales, mientras que los tipos 18 y 58 podrían representar un riesgo de 16.2 y 15.4 respectivamente pero asociado al desarrollo de CaCU (21-33).

(Nivel de evidencia 1 Recomendacion)

En el caso de la estimación del riesgo relativo de desarrollar CaCU en casos con infecciones simples e infecciones múltiples se reportó que mujeres infectadas con varios tipos de VPH tienen 31.8 veces mayor riesgo de desarrollar CaCU que aquellas con infecciones simples cuyo riesgo es solo 19.9 veces mayor (31-33).

(Nivel de evidencia 1 y Recomendación A)

Cuál es el panorama actual del VPH en México?

Como se ha mencionado anteriormente, lamentablemente México desde hace más de dos décadas, ha tenido al CaCU en los primeros lugares de mortalidad en la población, según datos del Sector Salud, lo que ha representado un problema prioritario y de gran importancia (1).

Por otro lado, son pocos los grupos de investigación que han llevado a cabo estudios sobre la detección de las secuencias virales de papiloma, siendo uno de los pioneros en el CINVESTAV-IPN. El primer reporte sobre VPH y CaCU en nuestro país aparece a finales de la década de los 80s en donde se observó un gran porcentaje de muestras de CaCU con los VPH16 y 18 utilizando la metodología de Southern blot, una técnica altamente sensible y específica pero muy laboriosa y cara, por lo que su uso de manera rutinaria no ha sido adecuada. Con el desarrollo tecnológico, la estrategia de estudio cambió y modificó algunos de los parámetros relacionados al papel del VPH. Así, la reacción en cadena de la polimerasa o PCR (por sus siglas en inglés **P**olymerase **C**hain **R**eaction) ha venido a revolucionar la investigación biomédica entre otros campos. No solo en nuestro país sino a nivel mundial comenzó a publicarse todo lo referente al papel del VPH en diversas neoplasias. Tanto se ha estudiado sobre este virus que recientemente ha sido reportado que los VPH pertenecen a la nueva familia de virus *Papillomaviridae*, excluyéndolo de la familia *Papovaviridae* a la cual pertenecía (Internacional Workshop, Brasil).

Más aun, con la generación de oligonucleótidos degenerados y la combinación de ellos Walboomers JJ y cols (10). reportaron la completa relación entre el VPH y el CaCU. De esta manera, se reportó que el CaCU está asociado en el 99.7% con la infección de VPH oncogénicos. Esto derivó en la realización de estudios mundiales sobre la incidencia del VPH en el CaCU. Los resultados, mostraron que el VPH16 es el más frecuente en el CaCU (aproximadamente 56%) seguido por el VPH18 en un 18% y posteriormente los tipos 45, 31 y 33 (USA, Inglaterra, Alemania, Uganda, etc.)(2,36). De manera interesante, los siguientes estudios llevados a cabo en nuestro país

mostraban similares porcentajes realizados también con la “metodología de investigación”. Sin embargo, se ha iniciado la publicación de diversos trabajos en diferentes estados de la república los cuales están mostrando toda una heterogeneidad, donde al igual que ocurre a nivel mundial el VPH16 es el más frecuente, pero aparecen los tipos VPH31, 33, 45, 52, 56 y 58 como los más frecuentes. Haciendo una búsqueda en la base de datos de PUBMED referente a los reportes de grupos mexicanos que han reportado datos de VPH en CaCU utilizando la misma tecnología de PCR, la podemos mostrar en la Figura 2. Así, es notable que en algunos estados se siga un “patrón europeo-americano” (EA), en tanto, la mayoría de los estados están reportando patrones no clásicos (quizá un “patrón no clásico o latino”).

Buscando una mayor explicación sobre el papel del VPH en CaCU en diversas poblaciones, llama la atención que hay una gran cantidad de países que no siguen el patrón EA. Tales como China, Indonesia, y algunos países de Centro y sur América (42-48).

Nivel de evidencia 1 recomendación A

Cuáles son los principios de la vacuna L1 del VPH y en qué Consiste la de las partículas VLPs?

La inmunidad humoral se genera en la mayoría de los individuos infectados y se dirige contra él y epitope presente en la proteína principal de las capsides (L1)

Las vacunas preventivas más eficaces que se han probado en animales, y seres humanos. Estas consisten de capsides virales y semejan morfológicamente los viriones nativos, pero no contienen ADN viral, por lo tanto, no pueden replicarse y no representan un riesgo oncogénico. Se construye invitro por el ensamblaje espontaneo de la proteína LI recombinante la cual constituye la proteína más abundante en la

capside de los VPHs. Así mismo los VLPs contienen epitopes conformacionales multiinmunogenicos y pueden inducir anticuerpos neutralizantes contra los viriones nativos. En diversos ensayos clínicos se ha demostrado que son muy inmunogenicos a dosis relativamente pequeña e inducen títulos de cuerpo neutralizante contra virus específicos, cuando menos 4° veces más alto que los inducidos por las infecciones más grandes, estos anticuerpos séricos persisten fuera de 36 meses. (6-7)

(Nivel de Evidencia I Grado de recomendación A).

La protección es conferida por los anticuerpos neutralizantes, que son transportados del suero a las lesiones cervicales. (8)

(Nivel de evidencia II-1 grado de recomendación A.)

Cuál es la Inmunogenicidad de la vacuna con VPH?

Para las vacunas de VPH no se ha identificado un nivel de anticuerpos mínimo asociado con la protección frente a CIN grados 2 ó 3 o frente a infección persistente asociada con los tipos de VPH de la vacuna.

La respuesta de anticuerpos frente al VPH-16 y al VPH-18 fue determinada utilizando un ELISA tipo específico que mostró una correlación con ensayos de neutralización de pseudovirión.

La inmunogenicidad inducida por tres dosis de la vacuna ha sido evaluada en 5.303 mujeres de 10 a 55 años de edad.

Los sujetos inicialmente seronegativos pasaron a seropositivos a ambos tipos de VPH 16 y 18, un mes después de la tercera dosis. La vacuna inducía títulos Medios

geométricos de IgG (GMT) que estaban muy por encima de los títulos observados en mujeres previamente infectadas pero que ya no presentaban infección por VPH (infección natural). Los sujetos inicialmente seropositivos y seronegativos alcanzaron títulos similares tras la vacunación.

Los títulos Medios Geométricos (GMTs) de IgG inducidos por la vacuna tanto para VPH-16 como para VPH-18 alcanzaron un máximo en el mes 7 y después disminuyeron hasta una meseta desde el mes 18 hasta el final del periodo de seguimiento (mes 64). Al final del periodo de seguimiento, los GMTs para ambos VPH-16 y VPH-18 seguían siendo al menos 11 veces mayores que los títulos observados en mujeres previamente infectadas que ya no presentaban infección por VPH y >98% de las mujeres seguían manteniéndose seropositivas para ambos antígenos.

No obstante, los GMTs fueron menores en mujeres mayores de 25 años. Sin embargo, todos los sujetos permanecieron seropositivos para

Extrapolación de la eficacia de Vacuna en mujeres adultas jóvenes a adolescentes En dos ensayos clínicos realizados en niñas y adolescentes de 10 a 14 años de edad, todos los sujetos seroconvirtieron para ambos tipos de VPH, 16 y 18, después de la tercera dosis (en el mes 7), con unos GMTs al menos 2 veces más elevados en comparación con mujeres de 15 a 25 años. En base a estos datos de inmunogenicidad, se infiere la eficacia de vacuna en mujeres de 10 a 14 años de edad.⁽⁹⁾

Cuáles han sido los estudios iniciales y los ensayos de eficacia?

Las vacunas VPH basadas en VLPs han sido probadas en múltiples modelos animales con excelentes resultados estos estudios demuestran de forma consistente que los animales vacunados con VLPs de PVs específicos de especie y posteriormente retados con el virus desarrollan una inmunidad total contra la infección. Por lo tanto estos estudios en modelos animales aportan una evidencia convincente que los anticuerpos neutralizantes generados bloquean la infección por PVs. Para cuantificar esta respuesta se han desarrollado pruebas serológicas capaces de detectar y cuantificar en el hombre la respuesta inmune a las VLPS del VPH.(17)

Nivel de evidencia II-3 Recomendación B

Después de los prometedores resultados conseguidos en modelos animales. Se utilizaron los primeros estudios en humanos utilizando VLPs de la proteína L1 del VPH. Varios grupos han evaluado las vacunas de VLPs en ensayos clínicos para VPHs 6,11 y 16 los primeros estudios demostraron que la primera vacunación con VLPs en humanos era bien tolerada e inducía títulos elevados de anticuerpos neutralizantes, algunos estudios incluso aportaron evidencia de la existencia de respuesta de célula T, cabe resaltar que los títulos alcanzados después de la vacunación eran hasta 50 veces superiores a los títulos observados en la infección natural. Al encontrar seguridad y respuesta inmunitaria se iniciaron los primeros ensayos clínicos aleatorizados, para

cuantificar la eficacia de la vacuna en la prevención de la infección por VPH y lesiones cervicales asociadas. (16)

Nivel de evidencia II-2 Recomendación B

En el 2002 se publicaron los ensayos del primer ensayo clínico aleatorizado a doble ciego y controlado con placebo sobre la vacuna a VLPs de L1 del VPH 16 la vacuna desarrollada por Merck research laboratories, está compuesta por partículas de VLP altamente purificadas de la proteína L1 de la capsida de VPH 16. El polipeptido de L1 del VPH 16 es expresado en levaduras. Las VLPs son aisladas con el uso de técnicas estándar para alcanzar una pureza del 97% y son posteriormente absorbidas a un adyuvante compuesto de hidroxifosfato de aluminio amorfo sin conservantes. (18)

La vacuna del vph 16 administrada en este estudio contiene 40 microgramos de VLPs de L1 de VPH 16 formulado en 225 µg de adyuvante de aluminio en volumen transportador total de 0.5 mililitros. El placebo contiene 225 µg de adyuvante de aluminio con el mismo volumen de transportador que la vacuna, la vacuna y el placebo eran totalmente indistinguibles.

El ensayo clínico se diseñó para evaluar la efectividad de la vacuna en la prevención de la infección persistente por VPH 16 en mujeres sanas jóvenes de entre 16-23 años. Se incluyeron 2392 mujeres de las cuales se excluyeron 859 por tener evidencia de infección existente antes de la última dosis de vacunación medida por anticuerpo anti-VPH 16 o detección por detección por medición de polimerasa (PCR) de ADN de VPH 16 en muestras cervicovaginales. La pauta de vacunación consistía en tres dosis intramusculares administradas en los meses 0, 2 y 6 después de la última dosis las

mujeres fueron seguidas en intervalos de 6 meses, durante 48 meses para evaluación persistente por VPH 16. Se considero que una mujer había desarrollado una infección persistente cuando en sus muestras cervicovaginales se detectaba ADN de VPH 16 por PCR al menos en 2 visitas consecutivas. Con periodo de 4 meses.

En el grupo placebo se observaron 41 caso de infección persistente por VPH 16 y ninguna en el grupo vacunado, la eficacia fue del 100%, con un estrecho intervalo de confianza de 90 a 100 y un alta significancia estadística ($p < 0,001$) aunque el estudio no se diseño para estimar eficacia en la prevención de lesiones cervicales, nueve mujeres desarrollaron neoplasia intraepitelial cervical asociada al VPH16 todas ellas habían recibido placebo, se observaron también 44 casos adicionales de CIN asociados a otros genotipos virales que no eran el VPH 16:22 en el grupo placebo y 22 en el grupo vacunado.

Estos datos aportan evidencia solida a favor de la hipótesis de las VLPs pueden inferir protección tipo especifica frente a la infección por VPH y evidencia prometedora de que la vacuna podría prevenir el desarrollo de lesiones cervicales neoplasicas.los análisis de ensayos incluyeron también el estudio de las infecciones transitorias o no persistentes, es decir aquellas detectadas en una sola visita, se observaron 33 mujeres con infección transitoria por VPH 16:27 en el grupo placebo y solo 6 en el grupo de vacunación ninguna de ellas desarrollo CIN aunque la vacuna no induce a una inmunidad esterilizante en todos los casos. Dado que se observaron algunos casos de infección no persistente en el brazo de vacuna, si puede reducir carga viral limitar la tasa de reinoculación y reducir la duración persistente de la infección (20)

Tabla 6.1.— Análisis de eficacia de la vacuna monovalente del VPH 16 para la prevención de la infección cervical por VPH 16 y CIN.

Evento preventivo de interés	Tipo de análisis	Rama	Número de mujeres	Casos con evento	Eficacia (IC 95%)	Valor p
Infección persistente por VPH 16	Según protocolo	Vacuna VPH 16	768	0	100% (90-100)	<0,001
		Placebo	765	41		
Infección persistente por VPH 16	Por intención de tratar	Vacuna VPH 16	800	0	100% (90-100)	.1
		Placebo	793	42		
Infección transitoria o persistente por VPH 16	Según protocolo	Vacuna VPH 16	768	6	91,2% (80-97)	.1
		Placebo	765	68		
Casos de CIN positivos por VPH 16	Según protocolo	Vacuna VPH 16	768	0	.2	.2
		Placebo	765	9		
Casos de CIN no asociados a VPH 16	Según protocolo	Vacuna VPH 16	768	22	.2	.2
		Placebo	765	22		

IC: Intervalo de confianza.

CIN: Neoplasia cervical intraepitelial

¹ Los valores p fueron sólo calculados en los análisis para testar la hipótesis primaria del estudio (infección persistente por VPH 16 por análisis según protocolo).

² El estudio no se diseñó para estimar la eficacia para la prevención de lesiones cervicales. Consecuentemente, no se estimaron los estadísticos asociados a CIN.

Fuente: Koutsky L y cols., 2002³³.

Los investigadores de este estudio concluyen que la vacuna de VLPs de VPH 16 disminuyen la incidencia de infección por el VPH 16 y CIN relacionadas con VPH 16. La vacuna es altamente inmunogénica con títulos hasta 40 veces superiores a los inducidos por inmunidad natural. La vacuna es, general muy bien tolerada y clínicamente segura. Este ensayo clínico aporta por primera evidencia de eficacia y seguridad de una vacuna profiláctica como el VPH que podría reducir la incidencia del cáncer de cuello uterino y probablemente de otros tumores y patologías asociados a la infección por el VPH16.

Nivel de evidencia II-2 Recomendación A

Primer ensayo de eficacia de una vacuna bivalente frente a los VPHs 16-18

Recientemente se han publicado los primeros resultados de eficacia de una vacuna bivalente con VLPs de L1 de VPH18

La vacuna desarrollada por Glaxo Smithkline Biologicals esta compuesta por 20µg de VLPs de L1 de VPH 16 y 20µg. de VLPs de L1 de VPH 18. Cada tipo de VLP fue producido en un sustrato celular de *spodoptera frugiperda* y *Tricoplusia* con adyuvante compuesto por 500 µg. y con un volumen total de 0.5ml por dosis el placebo contenía 500µg de hidróxido de aluminio, con un volumen de 0.5ml siendo idéntico en apariencia a la vacuna VPH 16-18.

Evidencia II-2 Recomendación A

Tabla 6.2.— Análisis de eficacia de la vacuna bivalente VPH 16/18 para la prevención de la infección cervical por VPH 16/18, ASCUS y CIN.

Evento preventivo de interés	Tipo de análisis	Rama	Número de mujeres	Casos con evento	Eficacia (IC 95%)	Valor p
Infección persistente por VPH 16 ó 18	Según protocolo	Vacuna VPH 16/18	366	0	100% (47,0-100)	0,007
		Placebo	355	7		
Infección persistente por VPH 16 ó 18	Por intención de tratar	Vacuna VPH 16/18	553	1	95,1% (63,5-99,3)	<0,0001
		Placebo	560	20		
Infección transitoria o persistente por VPH 16 ó 18	Según protocolo	Vacuna VPH 16/18	366	2	91,6% (64,5-98,0)	<0,0001
		Placebo	355	23		
Casos con lesiones de ASCUS, SIL o CIN positivas por VPH 16 ó 18	Por intención de tratar	Vacuna VPH 16/18	553	2 (1 CIN 1/2)	92,9% (70-98,3)	<0,0001
		Placebo	560	27 (6 CIN 1/2)		

IC: Intervalo de Confianza; ASCUS: Lesiones citológicas cervicales de naturaleza incierta; SIL: Lesión escamosa intraepitelial; CIN: Neoplasia cervical intraepitelial.
Fuente: Harper D. y cols. 2004.³⁵

Porque vacunar a la población en general y no a la de alto riesgo?

No está definida una población de alto riesgo. El riesgo de por vida de VPH hombre y mujer es de un 50%(22)

Nivel II-1 recomendación B

. Cuando y a quien vacunar?

Considerando la alta eficacia de la vacuna, principalmente en mujeres jóvenes y sin infección previa por el VPH, se podría recomendar la vacunación sistemática en niñas prepúberes.

En todos los países desarrollados, la incidencia y la prevalencia de la infección son más altas en las mujeres jóvenes menores de 30 años, y disminuyen a partir de esta edad. Estudios llevados a cabo en los EE. UU. han demostrado que a los 12 meses de iniciar contactos con una nueva pareja sexual o de realizar el primer coito, un 20-30% de las jóvenes universitarias se infecta por el VPH, porcentaje que alcanza hasta el 50% a los tres años. Este virus es muy contagioso y se ha estimado que la probabilidad de transmisión desde un varón infectado a una mujer oscila entre el 5% y el 100% por cada coito. Si se toma la mediana del 40%, la transmisión sería del 100% en once coitos.

Además del inicio de las relaciones sexuales, hay otras razones para llevar a cabo la vacunación antes de la adolescencia. Una de ellas es la mayor inmunogenicidad de la vacuna en los niños menores de 15 años con respecto a las mujeres mayores de esta

edad. La otra es el mejor cumplimiento de los calendarios de vacunación en los niños que en los adolescentes.

Aunque los ensayos clínicos de eficacia se llevan a cabo en mujeres entre los 15 y los 26 años, los resultados de estudios puente de inmunogenicidad muestran que la vacuna induce iguales o mejores niveles de anticuerpos en niñas y niños adolescentes de 9 a 15 años. Con base en estos estudios, las agencias de regulación de alimentos y drogas otorgaron licencia para uso de la vacuna en mujeres entre los 9 y 26 años. El Comité Consultivo sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) que hace recomendaciones al Departamento de Salud y Servicios Humanos (DHHS) y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) en Estados Unidos, recomendó la vacuna de manera rutinaria en niñas de 11. Mujeres jóvenes entre los 13 y los 26 para proporcionar cobertura de aquellas que a esta edad no han contraído la infección²⁵. En Australia la vacuna se ha aprobado para niñas y mujeres de 9 a 26 años y para niños de 9 a 15. En los ensayos clínicos el mayor impacto se ha visto en mujeres sin previa exposición al virus, por tanto, la edad promedio de inicio de las relaciones sexuales en las diferentes poblaciones será un elemento importante en las recomendaciones de la edad de vacunación.

La edad recomendada para la vacunación variará de país a país. En Colombia, el 14% de niñas del área urbana inician actividad sexual a los 15 años; este porcentaje es superior (18%) en el área rural, lo cual implica una necesidad de establecer estrategias educativas y preventivas en la salud sexual y reproductiva y la prevención de las enfermedades de transmisión sexual y del embarazo precoz en las adolescentes, que se pueden utilizar para los programas de vacunación.

Lo que es aún materia de controversia es la vacunación de mujeres mayores de 26 años. La tasa de prevalencia de VPH en mujeres menores de 25 años es de 20-25%, pero la mayoría de estas infecciones son eliminadas, por lo que la prevalencia disminuye al 5-10% en mujeres entre los 30 y 45 años²⁸. Los estudios en mujeres de 15 a 26 años infectadas con alguno de los 4 genotipos incluidos en la vacuna sugieren una eficacia de 100 % (IC 95%: 55.3-100.0) para la prevención de NIC3 o AIS causados por los otros genotipos incluidos en la vacuna pero para los cuales las mujeres eran negativas en el momento de recibir la misma. Sin embargo, existe la posibilidad que esta protección no sea conferida por los anticuerpos inducidos por la vacuna sino por anticuerpos adquiridos como consecuencia de una infección previa. Esta observación y la carencia de efecto terapéutico de la vacuna, permiten sugerir.

1. La vacunación debe ser recomendada a partir de los 9 y hasta 25 años de edad, preferentemente en las adolescentes o mujeres que NO han iniciado relaciones sexuales, ya que el beneficio en mujeres con actividad sexual previa puede ser menor.
2. La eficacia en mujeres mayores de 25 años con Gardasil aun no ha sido establecida.
3. No se recomienda vacunar a niñas menores de 9 años.
4. No se requiere realizar la prueba de detección de VPH previa a la vacunación.
5. La vacuna aun no está indicada en varones en nuestro país.⁽²⁰⁾

Los profesionales de la salud que indiquen la vacuna, deberán estar ampliamente informados sobre las características de la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) y la vacuna profiláctica de la infección por VPH. En este

sentido los especialistas más adecuados para indicarla son los pediatras y ginecoobstetras.

La vacunación contra el VPH, no substituye al tamizaje regular, por lo que debe recomendarse a toda mujer que haya iniciado vida sexual activa a partir de los 25 años, tal como se establece en la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994. (23.24)

Nivel de Evidencia II-2 Recomendación B

Conclusiones:

El cáncer de cuello uterino es un problema de salud pública grave que afecta a las mujeres más pobres de los países en desarrollo. Las vacunas profilácticas *Gardasil®* y *Cervarix®*, tienen una eficacia cercana a 100 % para prevenir las lesiones de alto grado (NIC2/3) y el cáncer de cérvix que se asocia con VPH 16 y 18 que causan 70% y 65% de los casos en el mundo y Latinoamérica, respectivamente y además la vacuna *Gardasil®* tiene una eficacia similar para la prevención de cerca de 90% de los casos NIV2/3 o NIVa2/3 causados por VPH 16, 18, 11 y 6. Esta alta eficacia se observa en mujeres sin exposición previa a infección con cualquiera de los genotipos incluidos en la vacuna, por lo que la edad de vacunación recomendada para programas de salud pública es antes del comienzo de las relaciones sexuales.

Como las vacunas previenen en gran parte pero no eliminan por completo el riesgo de cáncer de cérvix, por consiguiente no remplazan los programas de detección temprana y tanto las mujeres vacunadas como las que no alcancen a recibir la vacuna deben seguir siendo tamizadas. La prueba de VPH tiene más sensibilidad que la citología para la detección de NIC2, por tanto, se recomienda la evaluación de estrategias que incluyan esta prueba para la tamización de mujeres vacunadas. En las mujeres que no alcancen a ser vacunadas, también se recomiendan las pruebas de VPH para la tamización, especialmente de pruebas de VPH rápidas y baratas que están siendo evaluadas en India y China.

Este tipo de pruebas o la inspección visual para la detección temprana de lesiones, seguida por el tratamiento inmediato (estrategia de ver y tratar) son estrategias especialmente recomendadas para mujeres con dificultades en el acceso a los servicios de salud. La solución más promisoría para prevenir el cáncer de cuello uterino en los países en desarrollo, implica la combinación de estas estrategias con programas de vacunación masiva de adolescentes.

La vacuna profiláctica contra el virus del papiloma humano (VPH) constituye la herramienta de salud pública más promisoría para la prevención primaria de cáncer de cuello uterino. La vacunación de mujeres antes de haber adquirido la infección viral tiene un gran impacto en la prevención de lesiones pre-neoplásicas y cáncer de cuello uterino. Las vacunas actuales no eliminan completamente el riesgo de cáncer de cérvix, por lo tanto las mujeres vacunadas como las que no alcancen a recibir la vacuna, se les debe seguir ofreciendo los programas de detección temprana. Las estrategias que incluyen la combinación de vacunación con alta cobertura de adolescentes y tamización con métodos más sensibles que la citología, tales como la prueba de VPH, pueden ser más costo-efectivas que las estrategias actualmente utilizadas. La ineffectividad de los actuales programas de tamización en países latinoamericanos incluido Colombia, amerita su evaluación inmediata a la luz de la disponibilidad de nuevos métodos que son costo-efectivos en países en desarrollo tales como la prueba de VPH y la inspección visual y tratamiento inmediato para mujeres con dificultades de acceso oportuno al tratamiento.

La Inmunización con las vacunas disponibles para VPH de ninguna manera elimina la necesidad de la detección oportuna del cáncer cérvico uterino, por lo menos un 30% de

los casos de cáncer que se presentan en la actualidad no podrán ser prevenidos por la vacuna, ya que no todos los tipos oncogénicos han sido incluidos. De ahí que las estrategias de tamizaje en las mujeres de mayor riesgo (mayores de 35 años), no sólo deben mantenerse sino fortalecerse con nuevas tecnologías que disminuyan los diagnósticos falsos negativos.

Es importante que los trabajadores de salud cuenten con la información suficiente y adecuada, en el caso específico de esta vacuna se deberá evitar su estigmatización.

La Secretaría de Salud mantendrá informada a la comunidad médica de manera permanente sobre las nuevas evidencias científicas y recomendaciones que se generen a futuro.

BIBLIOGRAFIA

1. Registro Histopatológico Nacional de Neoplasias. Morbilidad y mortalidad 2001.
<http://www.dgepi.salud.gob.mx/diveent/rhnm-01/rhnm-01.htm#informacion>
2. Clifford et al. Cancer Epi Biom. Prev 2005; 14(5).
3. Bosh FX and de San Jose S. 2003. Chapter 1: human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. J Natl Cancer Inst Monogr. 31: 3-13.
4. Baseman JG and LA Koutsky. 2005. The epidemiology of human papillomavirus infections. J Clin Virol 32S: S16-S24.
5. Parkin DM, Bray F, Ferlay J and P Pisani. 2001. Estimating the world cancer burden: GLOBOCAN 2000. Int J Cancer 94: 153-156.
6. Lutz Gissman profesor Deutsches krebsforschungszentrum, Heidelbergg Alemania
[www. Hptoday.com](http://www.Hptoday.com)
7. Shiller jt et al deliverin of the promise Nat rev microbiology 2004,22:3004-7
8. Intenacional Agency of research of cancer hadbook of cancer prevention vol 9
cervix cancer screening lion press.

9. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Globocan 2000: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, versión 1.0. IARC CancerBase no.5 Lyons, France: IARC press, 2001.

10. Torroella-Kouri M, Morsberger S, Carrillo A, Mohar A, Meneses A, Ibarra M, Daniel R, Ghaffari A, Solorza G and K Shah. 1998. HPV prevalence among mexican women with neoplastic and normal cervixes. *Gynecol Oncol* 70: 115-120

11. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. *Am J Epidemiol.* 2003;157:218–226. 2. Centers for Disease Control and Prevention. Rockville, MD: CDC National Prevention Information Network; 2004.

12. Hu Delphine, Goldie Sue. The economic burden of non cervical human papillomavirus disease in the United State. *Am J. Obstet. Gynecol.* 2008; 198: 500 e1 – 500e7.

13. Curiel-Valdez, José de J. Detección citológica de virus del papiloma humano y su correlación con PCR. *Revista Mexicana de Patología Clínica, Mexico, DF* : 1999, Vol. 46. No. 2 pags. 74-77.

14. Merck Sharp and Dome Gardasil - Resumen de Estudios Fase III Vacuna Recombinante contra VPH 6, 11,16,18.,: New England Journal of Medicine (en prensa), Londres Inglaterra 2007.
- 15.L.A., Koutsky Estudio de una Vacuna contra virus de papiloma humano tipo 16. 2002., Londres Inglaterra : New England Journal of Medicine, 2002, Vol. 21 No. 347 Nov. pags. 1645-1651.
- 16.Glaxo-SmithKline. 2007Cervarix Human Papiloamvirus Vaccine types 16 and 18.. Pags. 1-3.
17. Cervarix now available for womwn over 26 years (Vaccine types 16/18). Medical Media Release, 2007 14 August. London England
18. M González-Losa MR, Mier y Teran MAL, Puerto-Solís, M and A García-Carranca. 2004. Molecular variants of HPV type 16 E6 among Mexican women with LSIL and invasive cancer. J Clin Virol 29:95-98.
19. Wallboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. 1999. Human papillomavirus is a necessary cause of cervical cancer worldwide. J Pathol 189:12-9
20. Trejo, Oscar Dr .Atlas de Patología Cervical.: Compañía Impresora Avers SA de CV, México, DF 1999. Pags. 15-25.
- 21 Valdespino-Gómez, Dr. Victor Manuel. Vacunas preventivas y ensayos clínicos de inmunoterapia contra cancer cervicouterino. Vol 73. 2005 Vol 73, Cirugía y Cirujanos, págs. 57 - 69.

22. M.C., Jaime Berumen. Vacunas terapéuticas recombinantes contra el cáncer del cuello uterino. Salud Pública de México, 1997 Vol. 39 No. 4. págs. 1-10.

23. González, Gloria Premoli - Anajulia Virus del papiloma humano; visión actual en biomedicina. Revista ADN,2005 Vol. LXII no. 6. págs. 213-224.

24 Kim CJ, Jeong JK, Park M, Park TS, Park TC, Namkoong SE and JS Park. 2003. HPV oligonucleotide microarray-based detection of HPV genotypes in cervical neoplastic lesions. Gynecol Oncol 89:210-217.

