

Virus papiloma humano y cáncer cérvico-uterino

Miguel O’Ryan G¹, María Teresa Valenzuela².

Papillomavirus and cervical cancer in Chile

Molecular, clinical and epidemiological studies have established beyond doubt that human papiloma viruses (HPV) cause cervical cancer. The virus is also associated with genital warts and other less common cancers in oropharynx, vulva, vagina and penis. Worldwide, VPH genotypes 16 and 18 are the most common high risk genotypes, detected in near 70% of women with cervical cancer. The discovery of a cause-effect relationship between several carcinogenic microorganisms and cancer open avenues for new diagnostic, treatment and prevention strategies. In this issue of Revista Médica de Chile, two papers on HPV are presented. Guzman and colleagues demonstrate that HPV can be detected in 66% to 77% of healthy male adolescents by polymerase chain reaction and that positivity depends on the site of the penis that is sampled. These results support the role of male to female transmission of high risk HPVs in Chile and should lead to even more active educational campaigns. The second paper provides recommendations for HPV vaccine use in Chile, generated by the Immunization Advisory Committee of the Chilean Infectious Disease Society. To issue these recommendations, the Committee analyzes the epidemiological information available on HPV infection and cervical cancer in Chile, vaccine safety and effectiveness data, and describes cost-effectiveness studies. Taking into account that universal vaccination is controversial, the Committee favors vaccine use in Chile and it’s incorporation into a national program. However, there is an indication that the country requires the implementation of an integrated surveillance approach including cross matching of data obtained from HPV genotype surveillance, monitoring of vaccination coverage, and surveillance of cervical cancer. The final decision of universal vaccine use in Chile should be based on a through analysis of information

(Key words: Human papilloma virus; Oncogenic viruses; Uterine cervical neoplasms)

¹Programa de Microbiología y Micología, Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM), Facultad de Medicina Universidad de Chile.

²Departamento de Salud Pública y Epidemiología, Facultad de Medicina Universidad de Los Andes. Santiago de Chile.

Estudios moleculares, clínicos y epidemiológicos han permitido demostrar en forma inequívoca, una relación causal entre la infección por el virus papiloma humano (VPH) y el cáncer cérvico-uterino (CCU). El descubrimiento de esta asociación le valió al investigador alemán Harald zur Hausen el Premio Nobel de Medicina de 2008.

Ocho genotipos de VPH, denominados de “alto riesgo” se asocian con 90% de estos cánceres y de ellos dos, los VPH 16 y 18, han sido consistentemente aislados en cerca de 70% de las mujeres con CCU en prácticamente todas las regiones del mundo. El VPH se asocia además con verrugas genitales o condiloma acuminado, con otros cánceres menos comunes

■
como el de orofaringe, vulva, vagina y pene, y con papilomatosis respiratoria recurrente, enfermedad poco frecuente pero grave.

La asociación causal entre microorganismos y cáncer no es nueva: En 1994, la Organización Mundial de la Salud definió a varios agentes infecciosos como carcinógenos. Dentro de las bacterias destaca el *Helicobacter pylori*, al cual se le atribuye una fracción importante de los adenocarcinomas gástricos. Es importante destacar que Marshal y Warren recibieron el Premio Nobel de Medicina en el año 2005 al demostrar la asociación causal entre infección por *Helicobacter pylori* y la inflamación crónica, úlcera péptica y cáncer gástrico. Los mecanismos que determinan la capacidad oncogénica de esta bacteria se relacionan primordialmente con la inducción de inflamación crónica¹.

Dentro de los virus carcinógenos (también denominados oncogénicos) se encuentran, además del VPH, el virus de la hepatitis B asociado con cáncer del hígado, virus Epstein Barr con linfoma de Burkitt, VIH con sarcoma de Kaposi y HTLV1 con linfoma/leucemia de células T. Estos virus oncogénicos poseen mecanismos para promover la proliferación celular, para inhibir la respuesta celular responsable de sensar y por ende eliminar células con daño genético, y para prevenir la muerte celular programada². Estos mecanismos, por un lado promueven la "sobrevivencia" viral y, por otro, favorecen una proliferación no controlada de las células blanco que deriva en cáncer.

Los progresivos descubrimientos de la relación causa-efecto entre infección y cáncer abren un número importante de puertas para el diagnóstico precoz y tratamiento más efectivo de estos tumores, así como para el desarrollo de estrategias de prevención que son hoy el principal objetivo de la Salud Pública para el enfrentamiento efectivo del cáncer.

En este número de la *Revista* se encuentran dos artículos relacionados con el VPH. Uno de ellos se refiere a un estudio de prevalencia del VPH en varones jóvenes sexualmente activos³ y el otro representa el consenso del Comité Consultivo de Inmunizaciones (CCI) de la Sociedad Chilena de Infectología⁴ respecto del rol de las vacunas registradas en nuestro país.

El estudio de Guzmán y cols describe la frecuencia de detección de VPH en varones

jóvenes adolescentes asintomáticos de la IX Región, utilizando amplificación génica de muestras de hisopado obtenidos de dos zonas del pene. Los estudios de VPH en varones son escasos y aún hay controversia respecto de cuál es el mejor método para la toma de la muestra. El principal hallazgo del estudio es la alta frecuencia de detección, entre 66% y 77%, dependiendo del sitio de muestreo, con una alta frecuencia de "infección" por VPH de alto riesgo. Es importante señalar que las muestras obtenidas son superficiales y con una técnica altamente sensible, por lo que un resultado positivo no necesariamente indica que hay una infección activa. Sin perjuicio de lo anterior, las consecuencias son evidentes e indican que el riesgo de transmisión de los adolescentes varones a sus parejas sexuales es alta por lo que las estrategias de prevención, especialmente la educación sexual, deben incluir en forma importante a esta población.

El documento del Comité Consultivo de Inmunizaciones presenta la información epidemiológica disponible sobre cáncer cérvico-uterino e infección por VPH, analiza la seguridad y efectividad de las dos vacunas registradas en Chile, describe los estudios de costo-efectividad disponibles, para terminar con las recomendaciones de uso de las vacunas en población chilena y otras acciones de prevención del CCU.

En Chile se han hecho esfuerzos intensos y prolongados durante los últimos 20 años en la prevención secundaria del CCU a través del tamizaje con Papanicolau (PAP) implementado a nivel país a través del Programa de Cáncer Cérvico-Uterino del Ministerio de Salud y recientemente incorporado como patología AUGE. Este programa ha sido muy efectivo, pero tiene limitaciones. La cobertura nacional del programa se ha estancado durante los últimos años en alrededor de 70%. El progresivo incremento de las coberturas de PAP previo a este estancamiento, probablemente ha sido uno de los factores más relevantes en la reducción de las muertes por CCU en Chile, aunque ello no se puede asegurar pues no se han realizado estudios que controlen otras variables, tales como el incremento del nivel socioeconómico y el nivel educacional de las mujeres. La sensibilidad del PAP es cercana a 50%, por lo que muchas mujeres PAP negativas desarrollarán un CCU⁵. La prevención primaria a través de vacunas

aparece en este contexto como una estrategia complementaria que merece ser considerada.

Las dos vacunas existentes están compuestas por cápsidas virales completas, construidas en sistemas de expresión génica. Existen diferencias entre las vacunas, incluyendo el sistema de expresión utilizado, el adyuvante y el número de genotipos. La vacuna bivalente contiene los principales genotipos oncogénicos, el 16 y 18; la vacuna cuadrivalente contiene, además, los genotipos 6 y 11, asociados a verrugas genitales y papilomatosis recurrente respiratoria⁴.

En la discusión mundial sobre el uso de vacunas contra el virus papiloma, merecen ser destacados algunos puntos. Primero, es necesario señalar que en el año 2008 no existe un consenso absoluto sobre una recomendación universal de implementación de estas vacunas. Los argumentos planteados por quienes se oponen al uso masivo de la vacuna incluyen el alto costo que compromete la relación costo-oportunidad, su eficacia posiblemente limitada en regiones donde pueden prevalecer genotipos no incluidos en las vacunas, la falta de información sobre efectividad a largo plazo, la posibilidad de reemplazo de genotipos, y la posibilidad de incentivo de actividad sexual sin protección en los vacunados, entre otros⁶. La ausencia de estudios de largo plazo ha llevado al uso de modelos matemáticos que sugieren que la implementación de la vacunación, en países como Estados Unidos de Norteamérica, es costo efectiva si se administra a los 12 años⁷; estas estimaciones no son sin embargo compartidas por muchos epidemiólogos quienes sugieren que aún hay que esperar el resultado de su efectividad a más largo plazo⁸, y conocer el cambio de la historia natural del CCU en presencia de la vacuna. Se plantea así una discusión con fuertes matices éticos, en donde es necesario balancear la información disponible versus la información que falta por determinar, para recomendar o no el uso individual o universal de la vacuna en diferentes comunidades. Esta tarea ha sido abordada por el CCI quienes, basados en su análisis, se inclinan por la recomendación del uso en el país, aunque cautelando la necesidad de contar con un modelo de vigilancia epidemiológica a través de centros

centinelas, que den cuenta de los tipos de VPH circulantes, de modo de conocer el impacto que generaría la vacunación. El que esta enfermedad entrelace infección y cáncer plantea interesantes desafíos a los sistemas de vigilancia, que deberán considerar la implementación de un laboratorio de referencia para VPH, y la integración de información generada por este laboratorio con bases de datos del Programa Nacional de Inmunizaciones y el Programa de Control del CCU. Esta mirada intersectorial es necesaria para cautelar el seguimiento de la población vacunada y el grado de adherencia al tamizaje, y para correlacionar el impacto de la vacuna con los genotipos circulantes en el país y las coberturas de vacunación.

Entendiendo que puede haber opiniones y opciones discrepantes, el consenso del CCI aporta significativamente al debate en el país y debiera ser conocido por toda la comunidad científica; cada médico deberá evaluar en conciencia y basado en el avance de los conocimientos, su propia posición al momento de la indicación individual.

Para las autoridades de salud, responsables de la toma de decisiones en materia de vacunación en el país, es un reto contar con todos los antecedentes disponibles, tanto de la carga de enfermedad así como estudios de costo-efectividad, de modo de abordar la compleja pero relevante decisión de incorporar o no la vacuna al Programa Nacional de Inmunizaciones. La población chilena merece contar con las vacunas que la protegerán de enfermedades relevantes y es deber de las autoridades analizar en profundidad cada una de las nuevas vacunas que pueden aportar a esta protección. La decisión final de incorporar o no nuevas vacunas al calendario nacional y, por ende, accesibles en forma igualitaria a toda la población, debe basarse en un análisis de la eficacia y seguridad de la vacuna, el análisis de costo-beneficio y costo-efectividad, así como un análisis de priorización y sostenibilidad de la vacunación en el tiempo. Esta decisión, de tan alta trascendencia, debiera ser públicamente justificada y fruto de una discusión amplia que represente las diferentes y ricas corrientes de opinión técnico/científico/políticas que existen en el país.

REFERENCIAS

1. McNAMARA D, EL-OMAR E. *Helicobacter pylori* infection and the pathogenesis of gastric cancer: a paradigm for host-bacterial interactions. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 504-9.
2. DAYARAM T, MARRIOTT SJ. Effect of transforming viruses on molecular mechanisms associated with cancer. *J Cell Physiol* 2008; 216: 309-14.
3. GUZMÁN P, ILI C, RIFO P, BRICEÑO G, ARAYA J, VILLASECA M, ROA J. Prevalencia de la infección genital por virus papiloma humano en hombres universitarios voluntarios de la IX Región, Chile. *Rev Méd Chile* 2008; 136: 1381-9.
4. ABARCA K, VALENZUELA MT, VERGARA R, LUCHSINGER V, MUÑOZ A, JIMÉNEZ DE LA JARA J ET AL. Comité Consultivo de Inmunizaciones, Sociedad Chilena de Infectología. Declaración del Comité Consultivo de Inmunizaciones de la SOCHINF respecto a la vacuna antiviral papiloma humano, Septiembre 2008. *Rev Méd Chile* 2008; 136: 1485-92.
5. CUZICK J, CLAVEL C, PETRY KU, MEIER CJLM, HOYER H, RATNAM S ET AL. Overview of the European and North American studies on VPH testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006; 119: 1095-105.
6. MARTÍNEZ-GONZÁLEZ MA, CARLOS S, DE IRALA J. Vacuna contra el virus del papiloma humano: razones para el optimismo y razones para la prudencia. *Med Clin (Barcelona)* 2008; 13: 256-63.
7. KIM JJ, GOLDIE SJ. Health and economic implications of HPV vaccination in the United States. *N Engl J Med* 2008; 359: 821-32.
8. HUAG C. Human Papillomavirus Vaccination - Reasons for Caution. *N Engl J Med* 2008; 359: 861-2.