

VACUNAS FRENTE AL VIRUS PAPILOMA HUMANO

INDICE

I. Introducción.....	3
II. Epidemiología	
a) En el mundo.....	4
b) En América Latina.....	4
c) En Uruguay.....	5
III. Historia natural del CCU.....	7
IV. Prevención Primaria. Vacunas Profilácticas frente al VPH: Situación Actual.	
1) Composición.....	13
2) Inmunogenicidad.....	14
3) Eficacia.....	15
4) Posologías y formas de administración.....	16
5) Seguridad.....	17
6) Costo/Efectividad de la vacunación.....	18
V. Prevención Secundaria del Cáncer de Cuello Uterino. Nuevas Estrategias.....	21
VI. Recomendaciones en cuanto a las estrategias adecuadas para la reducción del CCU aplicadas a la situación sanitaria, epidemiológica y económica de nuestro país.....	22
VII. Bibliografía.....	24

VACUNAS FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

I. Introducción

Este documento procura generar un consenso 2010 sobre Vacuna VPH recogiendo un esfuerzo múltiple realizado para llegar a acuerdos en relación a la vacunación frente al VPH, uno de los más relevantes e influyentes avances acaecidos en el campo de la prevención oncológica en los últimos años.

Esta revisión analiza la evidencia disponible al momento de redactar el texto propuesto con un doble objetivo:

1. Crear una voz única que agrupara, la Cátedra de Oncología Médica de la Facultad de Medicina, Sociedad de Oncología Médica del Uruguay, Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer, Programa de Prevención de Cáncer de Cuello Uterino (PPCCU) y Programa Nacional del Control del Cáncer (PRONACCAN), para que la información transmitida por todas ellas fueran similares en forma y fondo, evitando en lo posible mensajes confusos o contradictorios.
2. Ofrecer a los Profesionales Sanitarios y a las Autoridades Sanitarias un documento de evidencias y recomendaciones para que les sirva de referencia básica en sus actividades preventivas y asistenciales y en los procesos de toma de decisiones.

Creemos que el objetivo de alcanzar amplias coberturas en vacunación puede ser considerado como prioritario. Una vacuna eficaz, segura y eficiente frente al VPH debería ser un bien preventivo al alcance del mayor número de las mujeres que las evidencias disponibles definan como diana de vacunación.

Las vacunas profilácticas de la infección por HPV prometen ser una herramienta importante para la prevención primaria. No obstante desde ya sabemos que aunque bajen los costos y se implementen programas de vacunación efectivos habrá un 30% de cáncer de cuello que no serán prevenidos. Los efectos protectores se observarán recién dentro de 30 años aproximadamente. Esto determina que se deben extremar todos los mecanismos de prevención y fortalecer especialmente la prevención secundaria del cáncer de cuello uterino.

Ello debe insertarse equilibradamente dentro de las prácticas globales de vacunación del país en el marco de un análisis de impacto sanitario que demuestren favorablemente la relación costo-beneficio.

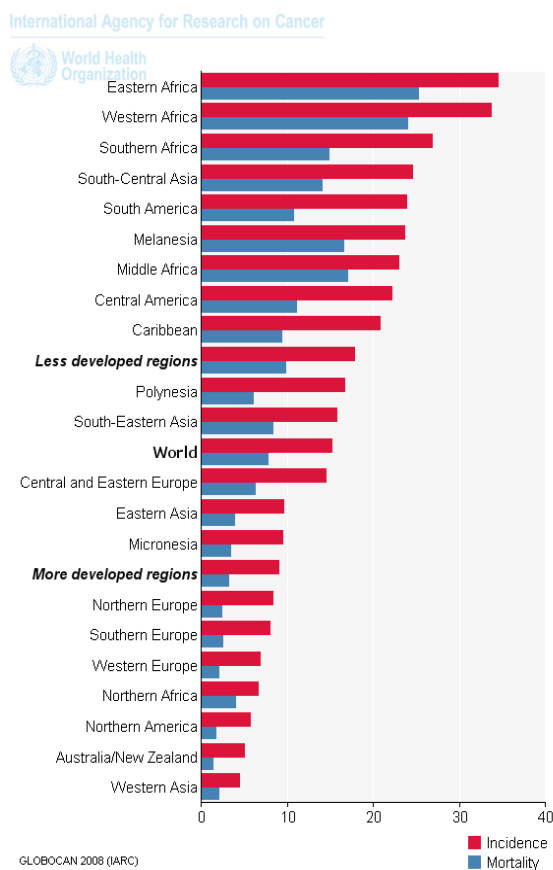
II. EPIDEMIOLOGIA

a) En el mundo

El Cáncer de Cuello Uterino (CCU) es el tercer cáncer más común en las mujeres, y el séptimo en la población general, con un estimado de 530 000 nuevos casos en 2008 (Globocan 2008, IARC *International Agency for Research on Cancer* 2008). Más del 85% de la carga mundial se produce en los países en desarrollo, donde representa el 13% de los cánceres en la mujer.

Las regiones más afectadas son África Occidental (ASR mayor de 30 por 100.000), África del Sur (26,8 por 100.000), Asia meridional y central (24,6 por 100.000), América del Sur y el Oriente Medio y África (ASR 23,9 y 23,0 por 100.000 respectivamente). Las cifras son más bajas en el oeste de Asia, América del Norte y Australia / Nueva Zelanda (ASR menos del 6 por 100,00).

En cuanto a la mortalidad: el CCU es responsable de 275 000 muertes en 2008 (52% en relación a la incidencia), alrededor del 88% de los cuales ocurren en países en desarrollo: 53 000 en África, 31 700 en América Latina y el Caribe, y 159 800 en Asia.

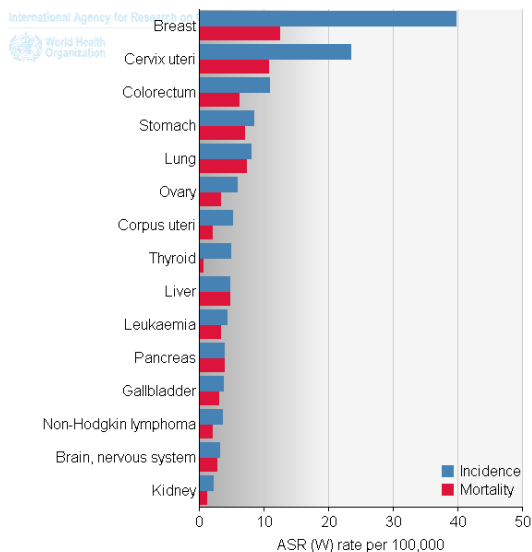


b) En América Latina

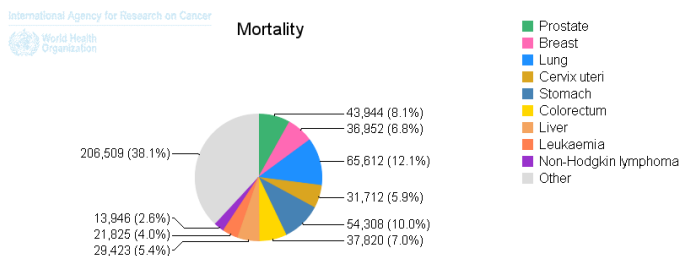
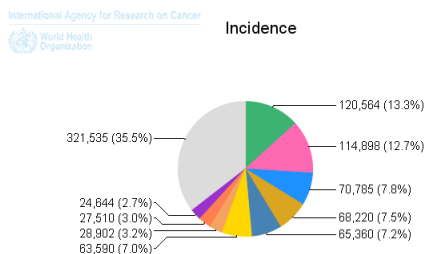
Es necesario resaltar, por la importancia que esto implica en la determinación de políticas sanitarias que, el CCU, aunque con algunas diferencias geográficas, exhibe tasas elevadas (superiores a los 25 casos por 100000) en toda Latinoamérica y el Caribe. Los cánceres de mama y de CCU constituyen los más frecuentes en toda la región. Sin embargo, la importancia relativa de cada uno varía en las distintas regiones y sub regiones. Mientras que en Centroamérica y el Caribe, las tasas de incidencia del cáncer de mama y de CCU tienen valores relativamente similares (próximos a 30 casos por 100000), en Sudamérica, en conjunto, las tasas de incidencia del cáncer de mama, superan ampliamente a las correspondientes al CCU. En la región del Caribe, parece ser la principal causa de muerte por cáncer en mujeres. No obstante, esta situación parece deberse a las elevadas tasas de incidencia (87 casos por 100000) y de mortalidad (48 casos por 100000) exhibidas por Haití. Si se excluye este país de los cálculos de las tasas de la región del Caribe, el CCU ocupa el cuarto lugar en la frecuencia de mortalidad por cáncer. Debido a las dificultades en la precisión de los certificados de defunción, existe una elevada proporción de muertes por cáncer de útero en las que no se especifica la localización exacta; por lo tanto, las cifras disponibles para cáncer de útero corresponden a la agrupación de los tumores de cuello

uterino, cuerpo uterino, y útero sin especificar. En la mayoría de los países latinoamericanos se ha verificado una caída en las tasas de mortalidad por cáncer de útero (cuello y cuerpo sumados) desde 1970, a excepción de Argentina, Uruguay y Cuba, en donde han permanecido estables, aunque con valores comparativamente más bajos, como se detalló antes. Bosseti (Bosseti C., 2005) sugiere que estas tendencias decrecientes del conjunto de los cánceres de útero "se deben probablemente a una declinación de la mortalidad por CCU".

A pesar de estas tendencias, las tasas de mortalidad por CCU en el conjunto de Latinoamérica son, aproximadamente 10 veces superiores a aquéllas observadas en Norteamérica, lo cual indica la necesidad imperativa de promover e implementar campañas más extensas y adecuadas de detección precoz y, en el futuro, de vacunación.



Incidencia y Mortalidad por Cáncer en América Latina y el Caribe (Globocan 2008, IARC *International Agency for Research on Cancer* 2008).

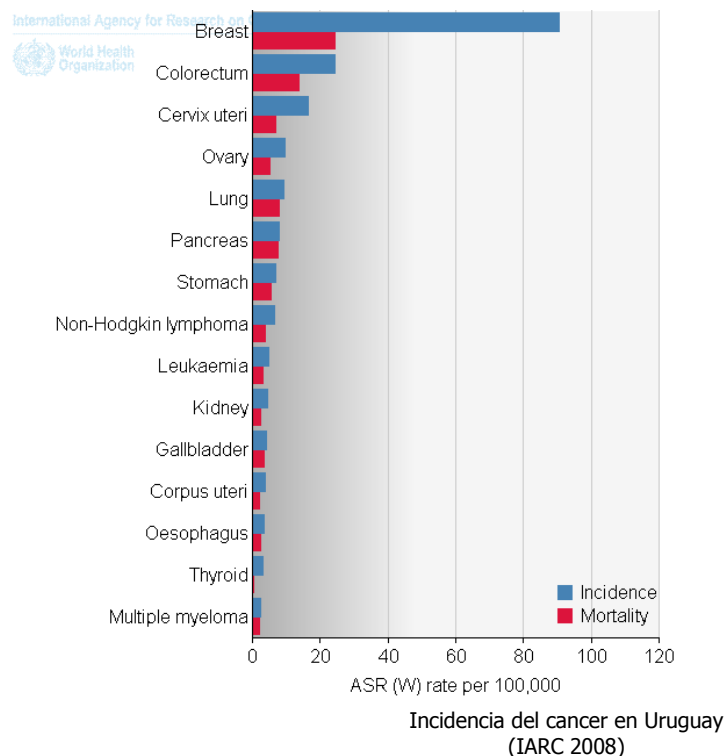


c) En Uruguay

Uruguay tiene una superficie de 176215 Km² con una población de 3305723 habitantes, de ellos 1597040 hombres y 1708683 mujeres.

La densidad poblacional es de aproximadamente 18 habitantes / km², preferentemente habitadas las áreas urbanas (93.5%). La distribución de edades de las mujeres es un 45% de menores de 30 años, un 40% entre 30 y 64 años y un 15% mayores de 65 años.

La primera causa de muerte son las enfermedades cardiovasculares que representan el 33% de los fallecimientos. El segundo lugar lo ocupa el cáncer con un 24.9% (Cifras del Ministerio de Salud Pública – MSP, correspondientes al año 2006). Se producen en promedio alrededor de 7550 muertes por cáncer al año, de las cuales unas 3299 corresponden al sexo femenino, en el período 2002-2005 (Registro Nacional de Cáncer- RNC - CHLCC).



No obstante si las comparamos con las de los países desarrollados vemos que son más altas. En Uruguay el Cáncer de Cuello Uterino ocupa el 3º lugar como enfermedad neoplásica más frecuente en mujeres. Se producen alrededor de 350 nuevos casos cada año y con ellos 140 fallecimientos. (1)(2)

A diferencia con otros países latinoamericanos el cáncer de cuello uterino no tiene la magnitud como causa de muerte en mujeres jóvenes como ocurre en aquellos. (3)

No obstante, estas 140 muertes por año son evitables y son un indicador de que en el sistema de salud de nuestro país no se han instrumentado todas las estrategias tendientes a erradicar esta enfermedad.

Las mujeres mas afectadas corresponden principalmente a las mayores de 40 años, hasta los 65 años.

La tasa de mortalidad ajustada por edad a la población mundial estándar descendió de 9 casos por 100000 mujeres en el quinquenio 1953-1957 a 4.5 casos por 100000 en el quinquenio 1983-1987. En el período 1999-2003 la tasa ajustada a población mundial fue de 5.99 x 100000 mujeres de la población estándar mundial. En el mismo período se comprueba un descenso en las tasas ajustadas de mortalidad por "útero sin especificar" lo que nos hace pensar que parte del incremento observado en la tasa de mortalidad por CCU en nuestro país puede deberse a una mejor precisión en el diagnóstico y registro de la causa de muerte.

III. Historia natural del CCU

Se conoce la historia natural de la enfermedad que es precedida por lesiones precursoras. Estas lesiones precursoras se encuentran en el espesor del epitelio pavimentoso y, de acuerdo a su probabilidad de evolución al cáncer, se las clasifica desde el punto de vista citológico en lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL) y alto grado (H-SIL) (4), (5).

Existe evidencia de que las lesiones L-SIL integradas por lesiones HPV y displasias leves regresan espontáneamente más de 57%, persisten como tales 32%, progresan a carcinoma in situ 11% y a cáncer invasor menos de 1%.

Las lesiones H-SIL integradas por displasias moderadas, severas y carcinoma intraepitelial, se comprobó que regresan aproximadamente 30% pero que progresan a cáncer más de 12% (6). Por este motivo se considera a las lesiones H-SIL como las verdaderas precursoras del cáncer de cuello uterino de tipo epidermoide.

La infección por el virus del papiloma humano (HPV) es un factor etiológico importante en el origen de las lesiones H-SIL y el cáncer de cuello uterino de tipo epidermoide.

Se ha propuesto como el factor etiológico "necesario" de cáncer en humanos. No existe por el momento una hipótesis alternativa sobre la etiología del cáncer de cuello uterino (7), (8), (9).

Los HPV son DNA virus que infectan la piel y las mucosas. Existen más de 100 tipos diferentes de HPV que se han numerado de acuerdo al orden cronológico de su aparición. (10)

Por lo menos 13 de estos tipos están vinculados como causa del cáncer. (11) Con los estudios de tipificación viral se ha encontrado que algunos tipos virales denominados tipos de alto riesgo 16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68 se asocian con mayor frecuencia a las lesiones H-SIL y se les vincula con más de 75% de los cánceres invasores.

Existen trabajos que muestran que los dos tipos virales más frecuentes 16 y 18, serían los responsables y posible causa de 70% de los cánceres epidermoides.

En los últimos años se han desarrollado vacunas profilácticas tendientes a evitar el ingreso de los tipos virales de alto riesgo 16 y 18 al organismo de la mujer. Esta es una forma de prevención del cáncer de cuello uterino muy efectiva para los tipos virales más frecuentes en las lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino epidermoide. (12)(13)

Las vacunas profilácticas de la infección por HPV prometen ser una herramienta importante para la prevención primaria. No obstante desde ya sabemos que aunque bajen los costos y se implementen programas de vacunación efectivos habrá un 20% de cáncer de cuello que no serán prevenidos. Los efectos protectores se observarán recién dentro de 30 años aproximadamente. Esto determina que se deben extremar todos los mecanismos de prevención y fortalecer especialmente la prevención secundaria del cáncer de cuello uterino. (14)

Mediante el tratamiento adecuado de estas lesiones precursoras se puede evitar la aparición del CCU. Detectando y tratando estas enfermedades precursoras, los programas de tamizaje previenen la aparición del cáncer. Este mecanismo de prevención constituye uno de los fundamentos del Programa de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino.

Con los estudios de tipificación viral se ha encontrado que algunos sub tipos virales denominados sub tipos de alto riesgo 16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68 se asocian con mayor frecuencia a las lesiones H-SIL. Dentro del grupo los hallados con mayor frecuencia son los sub tipos 16 (53%), 18 (17%), 45 (7%) y 31 (3%). Se les vincula con más de 75% de los cánceres invasores.

Dentro de los sub tipos denominados de bajo riesgo, el 6 y 11 son los más frecuentes. Estos sub tipos virales de bajo riesgo son raros de encontrar en el CCU y lesiones precursoras, pero se les encuentra con mucha frecuencia en las verrugas genitales, anales y en la orofaringe.

La mayoría de las infecciones por VPH en mujeres jóvenes es transitoria y un pequeño porcentaje de ellas desarrolla infecciones persistentes. Estas infecciones transitorias son ocasionadas mayoritariamente por sub tipos de VPH de bajo riesgo mientras que las infecciones persistentes suelen ser ocasionadas por los sub tipos de VPH de alto riesgo (8, 9, 10).

Los sub tipos virales de alto riesgo 16 y 18 se han descrito como los más frecuentes en lesiones H-SIL y cáncer, encontrándose también que la prevalencia del tipo 18 es variable en las diferentes regiones.

Existen trabajos que muestran que los dos tipos virales más frecuentes 16 y 18 serían los responsables y posible causa de 70% de los cánceres epidermoides. Por este motivo es que algunos autores proponen a la tipificación de los VPH de alto riesgo como una herramienta a evaluar en el tamizaje primario del CCU (11).

En los últimos años se han desarrollado vacunas profilácticas tendientes a evitar el ingreso de los tipos virales de alto riesgo 16 y 18 al organismo de la mujer. Esta es una forma de prevención del CCU muy efectiva para los tipos virales más frecuentes en las lesiones precursoras del CCU epidermoide.

En patología cervical la citología realiza una "aproximación diagnóstica" de lesiones precursoras o CCU. El diagnóstico debe confirmarse mediante la biopsia dirigida por colposcopia y es el estudio histológico el que hace el diagnóstico

Las lesiones precursoras del CCU corresponden desde el punto de vista histológico a las displasias moderadas, severas y al carcinoma in situ. Su confirmación diagnóstica requiere el estudio seriado del cuello uterino mediante conización quirúrgica o procedimiento LEEP (Loop Electrical Excision Procedure).

No hay estudios epidemiológicos de los genotipos prevalentes de HPV en la población de Uruguay.

Disponemos de estudios parciales de lesiones precancerosas como el realizado en las piezas de conización quirúrgica estudiadas en el Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital Saint Bois y el Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital Policial publicado en la Revista Médica del Uruguay titulado "Detección de los tipos virales 16, 18, 31 y 33 de Papillomavirus humano en displasias severas y carcinoma in situ de cuello uterino. (15)

Tabla 1. Presencia de ADN de HPV en la muestra analizada		
	Número de casos	% (Intervalo de confianza 95%)
Negativo al HPV	10	20 (10,3-34,4)
Positivo al HPV	39	80 (65,6-89,7)
Total de muestras	49	100
HPV: virus del papiloma humano		

Tabla 2. Frecuencia de los tipos de HPV investigados		
	Número de casos	% (Intervalo de confianza 95%)
Positivo al HPV16	23	47 (32,5-61,7)
Positivo al HPV18	0	00 (0,0-7,2)
Positivo al HPV 31	2	04 (2,26-19,60)
Positivo al HPV 33	7	14 (5,9-27)
Positivo a HPV no analizados	12	24 (13,3-38,8)
HPV: virus del papiloma humano		

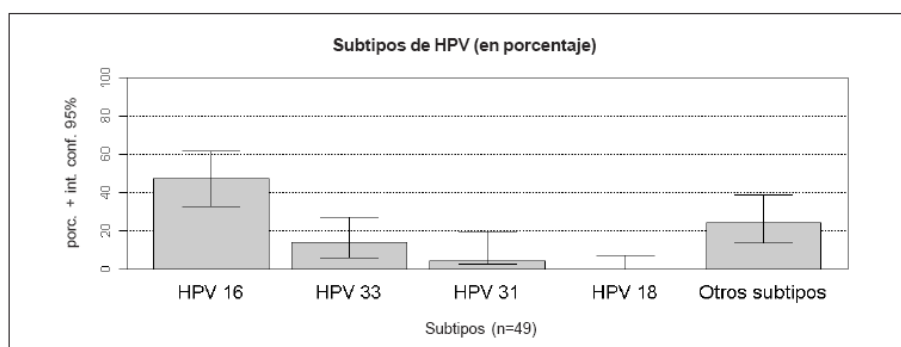


Figura 1. Frecuencia relativa de los tipos de HPV investigados. Intervalo de confianza 95%

Los autores concluyen que: se demostró la frecuente asociación entre infección por HPV y las lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino. Dentro de los cuatro tipos de HPV investigados y descritos como más frecuentes en otras regiones, se detectó con mayor frecuencia el tipo 16 al igual que lo ocurrido en otras partes del mundo.

Se destaca la ausencia del tipo viral 18 en las muestras estudiadas.

La presencia de los tipos virales 31 y 33 le siguen en frecuencia al HPV 16 como la encontrada en otras comunicaciones.

Este trabajo que es una primera investigación sobre mujeres Uruguayas, tiene como limitante el bajo número de casos estudiados, 49 casos y deberá confirmarse estos hallazgos por estudios mayores.

Otro trabajo realizado en nuestro medio por los Dres. Nora Berois y Eduardo Osinaga en preparación, compara los resultados obtenidos en cánceres de cuello uterino invasores del Hospital Pereira Rossell con el Instituto Curie de París

De acuerdo a la información aportada por los autores en el Seminario del PPCCU (Programa de Prevención de Cáncer de Cuello Uterino), CHLCC (Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer), UICC (Unión Internacional contra el Cáncer), realizado del 18 al 22 de Octubre en Montevideo: HPV en cáncer invasor de cuello uterino – Comparación de resultados Inst. Curie (París) – Hosp. P. Rossell (Uruguay)

Genotipo de HPV	Institut Curie Paris	Montevideo Uruguay
16	286 (55%)	120 (67%)
18	73 (14%)	15 (8%)
45	22 (4%)	13 (7%)
33	15 (3%)	6 (3%)
6	1 (0.2%)	0 -
Otros tipos	44 (9%)	13 (7%)
HPV X	54 (10%)	1 (0.5%)
HPV	21 (4%)	15 (8%)
Total	516	180

(Berois et al., artículo en preparación)

Los autores también encuentran una alta prevalencia del HPV 16 al igual que en otras regiones del mundo y una menor prevalencia del HPV 18 no coincidente con el trabajo anterior.

En el Laboratorio de citología de la Intendencia Municipal de Montevideo se han realizado estudios de tipificación aún no publicados.

Otros trabajos en etapa de ejecución:

Se encuentra en una etapa de ejecución un trabajo sobre cáncer invasor que estudia diferentes aspectos entre ellos la tipificación de cáncer invasor de cuello uterino del Hospital Pereira Rossell y el Hospital de Clínicas:

- Conocimientos. Actitudes y prácticas, estadificación clínica y tipificación viral de las portadoras de cáncer de cuello uterino del Uruguay 2009-2010. Trabajo conjunto del PPCCU-CHLCC, PRONACCAN, Departamento de Medicina Preventiva y Social de UDELAR. No se tienen resultados aún en cuanto a los tipos de HPV detectados.
- Investigación del Virus del Papiloma Humano en el diagnóstico precoz y su aplicación en el Programa Nacional de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino. Trabajo financiado por ANII (PR_AIS_2010_1_3533) Instituciones participantes: Centro Hospitalario Pereira Rossell – ASSE y PPCCU-CHLCC Investigadora responsable: Dra. Laura García

Este trabajo se inicia el 1º de Febrero de 2011 y se tipificarán 1800 muestras cervicales de mujeres sanas mayores de 30 años de cinco policlínicas de la RAP ASSE.

- ESTUDIO DE LA DISTRIBUCIÓN DE LOS GENOTIPOS DE HPV EN EL MARCO DEL Programa organizado de despistaje de cáncer de cuello de útero en Uruguay. Proyecto de investigación aprobado para su ejecución por los Institutos Pasteur de Montevideo, Paris y Camboya. Participan PPCCU CHLCC- Clínicas Preventivas – MSP – PRONACCAN – Universidad de Montpellier, Francia. Trabajo que comienza su ejecución en Uruguay el 1º de Febrero de 2011 con posibles resultados para fines de 2011.

La bibliografía internacional brinda datos de prevalencia en el cáncer invasor y en las lesiones precancerosas que son concordantes con los tipos hallados en esta casuística (8, 9,16,18,20-22). En los últimos años aparecieron dos herramientas muy importantes que seguramente van a cambiar las estrategias de prevención del CCU. Una de ellas es la vacunación profiláctica contra el virus VPH en las niñas y adolescentes, y la otra es la detección de infecciones por VPH persistentes por los tipos virales carcinogénicos. Para estimar el impacto que tendrán estas dos herramientas es muy importante la realización de estudios epidemiológicos en las mujeres uruguayas. El conocimiento de la prevalencia de los tipos de VPH en las lesiones precancerosas es un aporte en esa dirección.

La alta prevalencia hallada del VPH 16 en esta muestra de lesiones precancerosas de cuello uterino de mujeres de Uruguay, junto con los resultados de ensayos clínicos que muestran que las vacunas profilácticas contra el VPH 16 y 18 tienen una alta eficacia para prevenir las lesiones precursoras del CCU, hacen suponer que la implementación de la vacunación profiláctica contra el VPH podría tener un fuerte impacto sobre la aparición de nuevos casos de cáncer en la población vacunada.

Se demostró la frecuente asociación entre infección por VPH y las lesiones precursoras del CCU. Dentro de los cuatro tipos de VPH investigados y descritos como más frecuentes en

otras regiones, se detectó con mayor frecuencia el tipo 16 al igual que lo ocurrido en otras regiones del mundo.

Se destaca la ausencia del tipo viral 18 en las muestras estudiadas. La presencia de los tipos virales 31 y 33 le siguen en frecuencia al VPH 16 como la encontrada en otras comunicaciones.

En las publicaciones internacionales, se señala que el VPH es el responsable de 100% de los cánceres de cuello uterino, escamosos o glandulares (6): no hay posibilidad de desarrollo de un CCU en ausencia de VPH. Además, se relaciona causalmente con el 90% de los cánceres de canal anal, con el 40% de los cánceres de vulva y pene y con el 12% de cánceres de orofaringe.

La distribución mundial de tipos de VPH en biopsias de CCU y en biopsias de neoplasias intra epiteliales de alto grado (CIN 3) ha sido recientemente publicada (8). En CCU la distribución para los cinco tipos más prevalentes es:

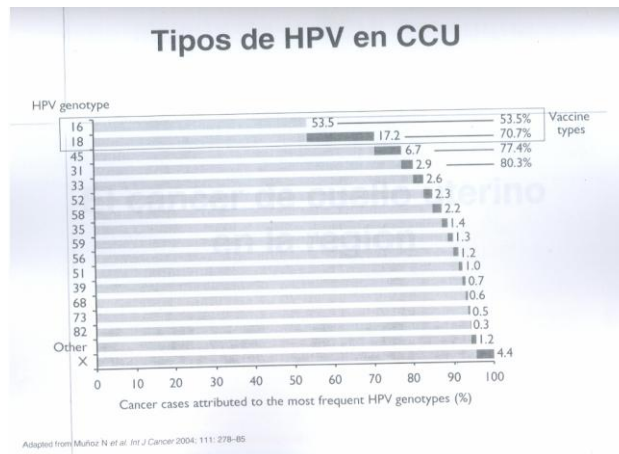
Tipo VPH	Distribución Mundial
VPH 16	55.2%
VPH 18	12.8%
VPH 45	4.6%
VPH 31	3.8%
VPH 33	3.7%

En CIN 2+ la distribución para los cinco tipos más prevalentes es:

Tipo VPH	Distribución Mundial
VPH 16	45.3%
VPH 31	8,6%
VPH 33	7,3%
VPH 18	6,9%
VPH 45	2,3%

En Europa en el CCU el VPH 16 es el tipo más prevalente, (64.5%), seguido por el VPH 33 (6.1%), el VPH 18 (5.8%), el VPH 31 (3,6%) y el VPH 45 (3,5%) En definitiva los CCU causados por VPH 16 y/o 18 representan un 72.3%. (8)

La incidencia media del CCU en Uruguay es de 5,3% (348 nuevos casos por cada 100.000 habitantes por año) y la mortalidad de 4,2% (159 muertes por cada 100.000 habitantes por año) según datos publicados por GLOBOCAN 2008, ocupando el 3er lugar en incidencia luego del cáncer de mama y el cáncer de colorectal.



La prevalencia mundial del VPH en mujeres con citología normal presenta una fuerte variabilidad geográfica. Las tasas más altas se observan en Europa del Este, 29.1%, África, 22.1%, y América Central, 20.4%; las más bajas, en Europa del Sur, 6.8%, Europa del Oeste, 8.4%, y Asia, 8% (15). La infección por el VPH en condiciones de inmunocompetencia desaparece espontáneamente durante el primer o segundo año (9)

En Uruguay a partir de los 30 – 35 años se estima que el 3% de la población general es portadora del VPH. Solo este grupo presenta riesgo de desarrollar un CCU. A partir de los 50 – 55 años se observa, en Europa y América (Norte, Central y Sur) un repunte de la prevalencia que podría explicarse por nuevos contactos sexuales o por el envejecimiento del sistema inmune que permite la expresión de infecciones latentes hasta entonces indetectables (15). En las mujeres los VPH de alto riesgo (AR) persisten más que los VPH de bajo riesgo (BR). La infección múltiple es un importante determinante de persistencia (16). El tipo 16 es el que más persiste y el que coloca a la mujer en mayor riesgo de desarrollar un CIN 3 en los siguientes 10 años (17).

En los hombres los escasos datos sobre prevalencia e historia natural del VPH indican que la incidencia media acumulada a lo largo de la vida en heterosexuales entre 18 y 44 años oscila entre el 56 y el 65%, con un 26 – 50% para los VPH-AR. Los homosexuales y bisexuales tienen prevalencias más altas. Los tipos más prevalentes son 16, 31, 51, 84. La duración media de la infección es de 4 – 5 meses, igual para los virus de AR que para los de BR. La piel del pene, sin zonas de conflicto epitelio/epitelio como en el cuello de útero, es menos receptivo a la infección. La infección múltiple y la localización en surco balano/prepucial son variables ligadas positivamente a la persistencia. (18)

“Top 7” HPV oncogénicos más comunes en el mundo

En 2855 Casos de Cáncer Cervical HPV Positivo & Prevalencia por Región

Europe & North America		Sub-Saharan Africa		Northern Africa		Central-South America		South Asia	
HPV type	%	HPV type	%	HPV type	%	HPV type	%	HPV type	%
HPV 16	69.7	HPV 16	47.7	HPV 16	67.6	HPV 16	57.0	HPV 16	52.5
HPV 18	14.6	HPV 18	19.1	HPV 18	17.0	HPV 18	12.6	HPV 18	25.7
HPV 45	9.0	HPV 45	15.0	HPV 45	5.6	HPV 31	7.4	HPV 45	7.9
HPV 31	4.5	HPV 33	3.2	HPV 33	4.0	HPV 45	6.8	HPV 52	3.1
HPV 56	2.2	HPV 58	3.2	HPV 31	3.4	HPV 33	4.2	HPV 58	3.0
HPV 52	1.1	HPV 56	2.7	HPV 56	2.2	HPV 52	3.6	HPV 33	2.2
HPV 35	1.1	HPV 31	2.3	HPV 35	1.9	HPV 35	3.1	HPV 59	2.0

Adapted from Muñoz N et al. Int J Cancer 2004; 111: 278-85

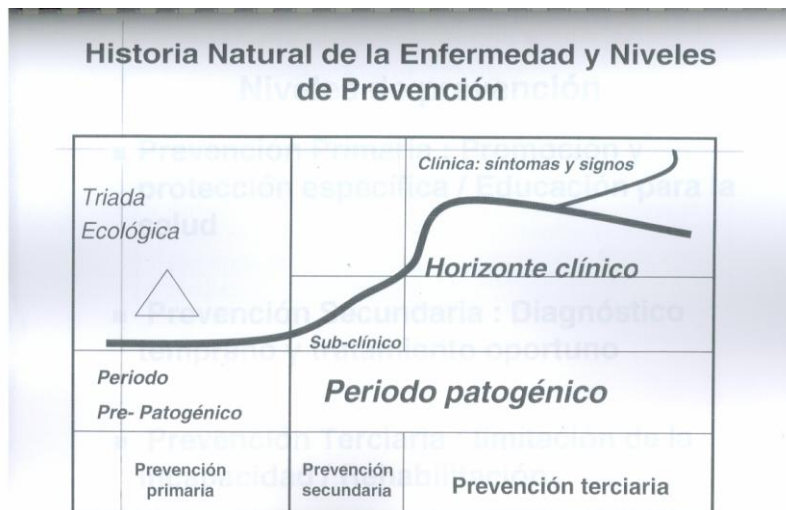
Prevalencia de los Tipos de HPV en CCU en América Latina

Country	No. of CCUs	No. of HPV*	% HPV 16	% HPV 18	% HPV 16+18	% HPV 31	% HPV 52	% HPV 45	% HPV 31+52+45
Mexico	200	192	47	13.2	60.0	9.8	2.9	4.4	17.1
Chile	111	103	41	5.4	46.6	6.3	1.8	6.0	55.2
Colombia	127	99	51	6.1	57.6	6.9	6.0	1.8	6.8
C. Rica	100	84	46	16.1	62.4	5.8	4.8	2.9	13.1
Brazil	120	117	53	9.3	62.6	4.0	1.0	1.0	5.1
Argentina	151	126	59	15.3	74.0	4.6	6.0	3.1	7.7
Paraguay	270	258	51	10.0	61.0	4.0	9.4	5.0	9.2
Bolivia	47	45	31	4.1	39.8	26.5	0.0	0.2	34.7
Peru	196	186	55	6.7	60.2	7.1	5.1	1.8	13.2
Honduras	104	82	42	10.6	53.8	3.8	1.8	3.1	10.6
Panamá	72	68	47	15.1	61.6	2.7	9.0	9.0	13.3
Cuba	42	42	56	6.7	64.4	4.0	9.0	6.7	16.1
LATINA	1517	1523	51	10.2	61.2	5.9	5.6	3.9	11.8

Clifford, GM et al., British Journal of Cancer (2003), and other reports not included in the review

IV) Prevención Primaria. Vacunas frente al VPH: Situación Actual.

Hay dos vacunas disponibles, Gardasil® desarrollada por Merck Research Laboratories y comercializada en Uruguay por Cibeles y Cervarix® desarrollada y comercializada por Glaxo Smith Kline. Ambas están elaboradas con Virus-Like Particles (VLP) del fragmento L1 de la cápside del VPH, obtenidas por tecnología recombinante. Estas VLPs son inmunogénas, carecen de ADN viral, y no tienen ni capacidad infectiva, ni replicativa, ni oncogénica.



El objetivo final a largo plazo de las vacunas frente al VPH es la prevención del cáncer invasor de cuello uterino. Objetivos asociados son la prevención de los otros cánceres relacionados con el VPH: vulva, vagina, ano, pene y orofaringe. El objetivo a mediano plazo de las vacunas es la prevención de las lesiones precursoras del CCU, neoplasia intra epitelial de cuello de útero, CIN, especialmente la considerada lesión precursora necesaria, CIN 3. Ambas vacunas podrían prevenir también las neoplasias de vulva y vagina, aunque hasta este momento sólo se han publicado resultados para la vacuna tetravalente. En el objetivo a corto plazo de la vacuna VPH se espera un impacto apreciable en una gran disminución de resultados citológicos cervicales anómalos (17), que incluyen atipias inciertas, escamosas o glandulares (ASC-US, ASC. H y AGC), y lesiones intra epiteliales de bajo grado (L. SIL), que no

representan más que la respuesta cito-histológica aguda a la presencia viral, pasajera la mayoría de veces. La evaluación de dichos casos representa una carga elevada de ansiedad para la mujer, trabajo para el profesional y costos para el sistema sanitario.

1) Composición

Gardasil®, vacuna tetravalente que incluye VLPs de los tipos 6 (20 µg), 11 (40 µg), 16 (40 µg) y 18 (20 µg) expresadas en células de levadura *Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Cepa 1895). Utiliza como adyuvante hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo (18, 19)

Cervarix®, vacuna bivalente que incluye VLPs de los tipos 16 (20 µg) y 18 (20 µg) expresadas en Baculovirus que utiliza células Hi- 5 Rix4446 derivadas de *Trichoplusia ni*. Utiliza como adyuvante AS04, una formulación compuesta por hidróxido de aluminio y MPL (3-O-desacil-4'-monofosforil lipido A) un lipopolisacárido detoxificado obtenido de la *Salmonella* Minnesota38. (19, 20)

Vacunas HPV		
Composición	Vacuna	Vacuna
	HPV6/11/16/18 (Gardasil®)	HPV 16/18 (Cervarix®)
Indicación	Prevención de verrugas genitales; CIN; CCU	Prevención de CIN; CCU
Concentración	HPV6:20µg; HPV11:40µg; HPV16:40 µg HPV18:µg	HPV16:20 µg HPV18:20µg
Adyuvante	Sulfato de hidróxido de aluminio	AS04 (MPL Lípido bacteriano purificado)

Villa et al; Lancet Oncology Online, April 7, 2005
HarperDM et al, Lancet 364:1757-1765, November 2004

2) Inmunogenicidad

Gardasil®: Se han publicado datos (19, 21) de inmunogenicidad puente entre hombres y mujeres de 9 a 15 años y mujeres de 16 a 26 años, demostrando títulos muy altos de anticuerpos neutralizantes en todos los segmentos de edad, siempre muy por encima de los niveles generados por la infección natural. La evidencia de una respuesta anamnésica se observó en individuos vacunados que eran seropositivos a los tipos relevantes antes de la vacunación. Un subgrupo de individuos vacunados que recibieron una dosis de prueba de Gardasil 5 años después del comienzo de la vacunación, mostraron una rápida y fuerte respuesta anamnésica que excedía las GMTs de VPH observadas 1 mes después de la tercera dosis. (18, 19, 22) La demostración de memoria inmune es el marcador principal de protección a largo plazo. (23) Hay evidencia de ausencia de interferencia inmune cuando las VLPs del VPH 16 se combinan en una vacuna polivalente. Los títulos de GMTs para VPH 16 alcanzados por las mujeres vacunadas con Gardasil® fueron los mismos que los alcanzados por las mujeres vacunadas con vacuna monovalente 16. (24)

Cervarix®: Se ha publicado (25) que el sistema adyuvante AS04 induce de forma significativa títulos más altos de anticuerpos tanto frente a VPH 16 como frente a VPH 18

comparado con los mismos antígenos adyuvados con hidróxido de aluminio aislado, así como una mayor frecuencia de linfocitos B de memoria específicos. También se ha publicado que las mujeres de 10 a 14 años vacunadas con Cervarix® producían títulos de anticuerpos con niveles que doblaban a los producidos por mujeres entre 15 y 25 años. (26, 27) Los anticuerpos frente al VPH se han identificado trasudados en los epitelios del tracto genital inferior. En mujeres vacunadas con Cervarix® existe correlación entre los niveles de anticuerpos en suero y los hallados en mucosa cervical (27, 28) Se ha comunicado (28) que los títulos de anticuerpos inducidos tras la vacunación con Cervarix® se mantienen al menos 10 veces más elevados en relación con los inducidos tras una infección natural durante al menos 5,5 años y que estos niveles permanecen en niveles altos en mujeres hasta 55 años (27)

VACUNA CERVARIX	VACUNA GARDASIL
INMUNOGENICIDAD	
VPH 16: 100% sero conversión	VPH 16: 100% sero conversión
> 98% de seropositividad a los 5,5 años	>98% de seropositividad a los 5,5 años.
Títulos de anticuerpos neutralizantes más altos que los de la infección natural a 5,5 años.	Títulos de anticuerpos neutralizantes más altos que los de la infección natural a 5,5 años
VPH 18: 100% sero conversión	VPH 18: 100% sero conversión
> 98% de seropositividad a los 5,5 años	Seropositividad cae después de 2 años
Títulos de anticuerpos neutralizantes más que los de la infección natural a 5,5 años	Títulos de anticuerpos neutralizantes similares a la infección natural a 3 años
VPH 45: 100% sero conversión	
>98% de seropositividad a los 4,5 años	75% protección para VPH 31 (3 años población naive)
Títulos de anticuerpos neutralizantes mas altos que los de la infección natural a 4,5	Protección cruzada para VPH 45 no demostrada
VPH 31: 100% sero conversión	Continúan estudios para analizar protección contra 31 y 45
> 98% de seropositividad a los 5,5 años	
Títulos de anticuerpos neutralizantes más altos que los de la infección natural a 5,5.	

"Profilactic human papillomavirus vaccines to prevent cervical cancer: review of the Pashe II and III trials" Harper, Diane; Therapy (2008) 5(3), 313-324.

3) Eficacia

La imposibilidad metodológica y ética de establecer el CCU como variable de eficacia en los ensayos sobre vacunas VPH, hizo que la Organización Mundial de la Salud estableciera como variables subrogadas de eficacia el control sobre la infección persistente y el CIN 2/3 histológicamente documentado (29)

VACUNA CERVARIX	VACUNA GARDASIL
EFICACIA	
100% protección contra CIN 2/3 causada por VPH 16/18 por un mínimo de 8,4 años en población sin exposición previa y se continuara el seguimiento hasta por lo menos 10 años.	100% protección contra CIN 2/3 causada por VPH 16/18 por un mínimo de 5,5 años en población sin exposición previa, para VPH 18 a los 2 años comienza a disminuir la protección
68% de protección contra CIN 2/3 independientemente del tipo de VPH por un mínimo de 6,4 años en población sin exposición previa	44% de protección contra CIN 2/3 causado por VPH 16/18 a lo largo de 3 años en población mixta
88% de protección contra infección incidente relacionada con VPH 45 por un mínimo de 6,4 años en población sin exposición previa	17% de protección contra CIN 2/3 causada por cualquier tipo de VPH a cabo de 3 años en población mixta
54% de protección contra infección incidente relacionada con VPH 31 por un mínimo de 6,4 años en población sin exposición previa	75% protección contra VPH 31 por un mínimo de 3 años en población sin exposición previa
	No demostrada protección contra VPH 45
EFICACIA: REACCION CRUZADA	
88% protección para VPH 45 (6,4 años población naive)	75% protección para VPH 31 (3 años población naive)
54% protección para VPH 31 (6,4 años población naive)	Protección cruzada para VPH 45 no demostrada

"Profilactic human papillomavirus vaccines to prevent cervical cancer: review of the Pashe II and III trials" Harper, Diane; Therapy (2008) 5(3), 313-324.

Presencia Acumulada: Los anticuerpos generados en respuesta a los antígenos de la vacuna pueden proporcionar protección contra antígenos relacionados. VPH 16 & 31 y 18 & 45 están muy relacionados filogenéticamente. Una fuerte respuesta inmune a los tipos vacunales del VPH pueden llevar a una protección cruzada en contra de infecciones cruzadas por otros tipos no vacúnales. Esto es particularmente importante para la prevención del adenocarcinoma.

Presencia acumulada de tipos de VPH en el adenocarcinoma de cuello de útero (histología mas frecuente)

TIPOS VPH	PORCENTAJE ACUMULADO
16	47.8
16 +18	76.8
16+18+45	89.1
16+18+45+31	90.3

Bosch FX et al. Vacuna. 2008; 26S:k1-K16.

Gardasil®: Se han publicado datos de eficacia frente a CIN 1/2/3, AIS, VIN, VaIN y verrugas genitales con seguimiento a tres años (30, 31, 32, 33).

Se ha publicado que en las mujeres vacunadas con Gardasil (34) la presencia de un tipo viral no interfiere ni modifica la protección generada frente a las lesiones provocadas por otros tipos virales. La vacunación ha sido 100% efectiva (95% IC: 79 – 100) en prevenir CIN 2/3 o

AIS incidente causados por el tipo o tipos de VPH a los que la mujer era negativa al entrar en el estudio.

La eficacia en prevenir lesiones vulvares y vaginales ha sido del 94% (95% IC: 81 – 99). Gardasil® también ha demostrado (35) efecto protector frente a enfermedad asociada al VPH en mujeres hasta 45 años. La eficacia frente a enfermedad asociada al VPH en población por protocolo es del 91% para los cuatro tipos vacunales, del 83% para las lesiones asociadas al VPH 16 y 100% para las asociadas al VPH 18.

Cervarix®: Se han publicado (36) los siguientes datos de eficacia en población por intención de tratar modificada con seguimiento a 14,8 meses. (17)

Se ha publicado que Cervarix® en mujeres DNA positivas para VPH no acelera el aclaramiento del virus y no debe ser usada para tratar infecciones prevalentes (37).

Ninguna de las vacunas es terapéutica y por lo tanto sólo están indicadas para la profilaxis (prevención primaria)

4) Posología y formas de administración

Gardasil®: Tres dosis administradas vía intramuscular a los 0, 2 y 6 meses. El lugar preferido es la región deltoidea de la parte superior del brazo o en la zona antero lateral superior del muslo. Si es necesario un esquema de vacunación alternativo, la segunda dosis debe ser administrada al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis debe ser administrada al menos 3 meses después de la segunda dosis. Las tres dosis deben ser administradas dentro de un periodo de 1 año.

Cervarix®: Tres dosis administradas vía intramuscular en región deltoidea a los 0, 1 y 6 meses.

Ambas vacunas debe posponerse en individuos que padezcan una enfermedad aguda grave que curse con fiebre. Sin embargo, la presencia de una infección leve no es una contraindicación para la inmunización. Es muy importante garantizar la aplicación de los protocolos de conservación (cadena de frío), administración (zona anatómica, vía y técnica) y prevención de reacciones adversas (anamnesis previa y vigilancia post-vacunación). (19)

Asimismo es importante garantizar el registro y favorecer el cumplimiento del esquema de vacunación completo. (6).

5) Seguridad

El perfil de seguridad de ambas vacunas es muy alto para el rango de edad evaluado en los ensayos, 15 – 26 años, y para el periodo de tiempo disponible de seguimiento. Este perfil de seguridad se ha visto ratificado hasta la fecha con la vigilancia post comercialización, tras la administración a nivel mundial de millones de dosis de Gardasil® y de Cervarix®.

Se han comunicado como efectos adversos frecuentes (> 10% de casos):

- De carácter general
 - Gardasil®, fiebre
 - Cervarix®, cansancio, mialgia y cefalea
- De carácter local
 - Gardasil®, dolor, inflamación y rubor.
 - Cervarix®, dolor, inflamación y rubor.

Los ensayos en fase IV de ambas vacunas incluyen mecanismos de registro y comunicación de efectos adversos, controlados por Agencias Reguladoras Internacionales y Organismos Sanitarios. La descripción de acontecimientos adversos acaecidos en mujeres vacunadas – al igual que sucede con otras inmunizaciones - debe ser interpretada en el contexto de la necesaria aparición de patologías de asociación casual. En este sentido, se ha publicado recientemente una valoración predictiva de las tasas previstas de incidencia de patología autoinmune en las cohortes vacunadas (38)

La información actualizada sobre seguridad de las vacunas puede ser consultada en http://www.who.int/vaccine_safety/en/ 7.

El cribado debe ser mantenido en las poblaciones vacunadas, ya que la vacuna protege frente al 70% de los CCU incidentes, proporción del total de CCU causado por los tipos de alto riesgo 16 y 18 incluidos en las vacunas disponibles. No obstante, el cribado debe ser reordenado y adaptado a la nueva situación epidemiológica generada por la aplicación y eficacia de la vacuna. La alta protección de la vacuna frente a la infección incidente y persistente por VPH producirá un descenso, estimado superior al 40% (39), en los resultados citológicos anómalos. En condiciones de menor prevalencia de la lesión en búsqueda, la citología -con problemas de sensibilidad para CIN 2 + bien documentados (25, 26) deberá ser sustituida en primera línea de cribado por un test más sensible. El test de determinación de VPH, más sensible que la citología y muy específico cuando se usa en el grupo de edad adecuado, tiene el perfil adecuado para ser usado en las cohortes vacunadas como test de primera línea de cribado. Las mujeres vacunadas muy probablemente podrán iniciar sus controles más tarde y realizarlos de forma más espaciada: una estrategia de cribado con inicio a los 30– 35 años con intervalo cada 5 años se muestra muy eficaz y eficiente en los modelos publicados (40, 41)

Es muy importante que las mujeres vacunadas no perciban una falsa sensación de protección total frente al CCU. Esta situación conllevaría a un abandono de la asistencia y a una pérdida del potencial preventivo de un buen cribado, que incluso podría compensar deficitariamente el beneficio de la vacuna (41). Además, la solicitud de vacunación debería servir para reconducir y/o captar situaciones de cribado inadecuado o inexistente en la persona vacunada o sus familiares, en un esfuerzo conjunto de las diferentes especialidades médicas implicadas en la vacunación. Ya se ha citado que ocho de cada diez CCU son diagnosticados en mujeres mal o no cribadas en Europa (30). Esta proporción permanece estable en los últimos años (42).

6) Costo/Efectividad de la vacunación

En Uruguay no existen estudios de costo beneficio en relación con la aplicación de la vacuna contra el HPV. En los lugares donde están instrumentados programas de prevención del cáncer de cuello uterino, el agregado de la vacunación profiláctica a esos programas se espera que sea costo efectiva especialmente si se reducen los costos del tamizaje aumentando la edad de inicio y el intervalo entre pruebas.

Los beneficios, en términos de costos evitados asociados con el seguimiento de pruebas anormales de detección, y el tratamiento de los cánceres, las verrugas genitales, y otras enfermedades relacionadas con el HPV, dependerá en gran medida de cada país. (16)

Los estudios de costo beneficio son complejos modelos matemáticos, de los cuales se trata de valorar la relación de costo efectividad incremental (ICERs), en unidades, años de vida ganados ajustados por calidad (QALYs). Estos estudios tienen en cuenta el mantenimiento del screening convencional concomitante y/o siguiente a la aplicación de la vacuna, ya sea utilizando citología convencional, en base líquida y/o HPV tests.

La elección de la vacuna a emplear en los diferentes países no tiene por lo general un criterio técnico demostrado y todavía se desconoce la duración del poder antigénico a largo plazo. (27)

En una revisión sobre costo beneficio realizada en EEUU (43,44), se incluyeron once estudios de los cuales todos incluyeron una cohorte de niñas de 12 años de edad, dos de ellos incluyeron un grupo de "repesca" de 14 a 26 años y uno agregó una cohorte de mujeres de 35, 40 y 45 años. El autor concluye que la vacunación contra el HPV será altamente eficaz en el grupo de niñas no expuestas al HPV. Los modelos matemáticos mostraron que la aplicación de la vacuna es costo efectiva en el grupo de niñas de 12 años hasta un costo incremental (ICERs) de US 100.000 o menor por año de vida ganado.

En el grupo de repesca el incremento excedió los US 100.000, por año de vida ganado por lo que no la consideró costo efectiva su aplicación.

En otro estudio de costo efectividad en los EEUU donde se analiza además la aplicación a los varones (43,44) los autores concluyen que su aplicación es costo efectiva en el caso de las niñas de 12 años, pues el incremento (ICERs), fue de US 40310, muy por debajo de los US 100.000 establecidos como valor de corte. Por el contrario cuando se agrega una cohorte de varones de 12 años este valor se eleva a US 290.290 por QALYs lo que no las hace costo efectiva su aplicación en este caso.

Cuando se analizó para los EEUU el costo efectividad para las mujeres mayores de 30 años (43,44) los autores concluyen que su aplicación es mucho menos efectiva que para las niñas de 12 años, en concordancia con los trabajos mencionados anteriormente.

En Italia, un trabajo de impacto económico realizado y publicado en el año 2008 (45) la aplicación de la vacunación contra el HPV con la vacuna cuadrivalente suponiendo una cobertura del 80%, lograría en una cohorte de niñas de 12 años un protección costo efectiva a lo largo de la vida en asociación con el programa de screening existente.

En Canadá un estudio de costo efectividad (46) concluye que la vacunación de las niñas de 12 años es costo efectiva y que reducirá la incidencia y la mortalidad por cáncer en forma marcada.

La evaluación económica realizada en el Reino Unido (47) concluye que la cohorte de niñas de 12 años vacunadas, logrando una cobertura del 80% es la que tiene la mejor relación costo beneficio, utilizando la vacuna bivalente.

La vacunación de los varones no es costo efectiva y el grupo de repesca hasta 18 años probablemente puede ser costo efectiva en el Reino Unido.

Estudios realizados en la India, con una cobertura del 70% de vacunación (48) con 3 controles posteriores de screening a lo largo de la vida con diferentes métodos, VIA, HPV test, en el grupo de niñas menores de 12 años la vacunación es costo efectiva.

En Lituania el cáncer de cuello uterino es el más prevalente. Se realizó un estudio costo beneficio con la vacunación anual de dos cohortes de niñas de 12 y 15 años (49) y se estima que a largo plazo tendría un efecto muy beneficioso en ambos grupos.

En Suiza (53), el estudio costo efectividad para una cohorte de niñas de 12 años demostró que la vacunación podría evitar de 217 a 421 casos de cáncer de cuello por año y prevenir 93 a 173 muertes por ésta enfermedad. Estiman que se deben vacunar unas 1000 niñas para evitar una muerte. Esta estimación se realizó teniendo en cuenta una cobertura entre el 85 a 100% de la población.

En Malasia (50), Japón (51), Mexico (52), Suiza (53) los estudios de costo efectividad demostraron ser muy efectivos sobre cohortes de niñas de 12 años.

Un aspecto muy importante que aporta un trabajo realizado en Bélgica (54), concluyen que el agregado de un plan de vacunación al programa existente sería costo beneficioso y evitaría un 50% de los casos de cáncer de cuello. Pero también evaluaron que este resultado era dependiente del seguimiento con el screening convencional. Si como consecuencia de la vacunación se produjera una disminución del screening convencional del 10%, se perdería el impacto beneficioso logrado por la vacunación.

Recientemente se ha publicado el primer estudio de costo/efectividad de la vacuna en España (56) Se ha supuesto la vacunación con la vacuna tetravalente de una cohorte de niñas de 11 años a la que se ha seguido hasta cumplir 100 años, comparando los resultados con una cohorte no vacunada. La vacunación evitaría 656 casos de CCU y 310 muertes, ganando un total de 11.132 años de vida, con un costo adicional frente a la no vacunación de 63 millones de €. Para evitar un CCU habría que vacunar a 308 mujeres; para evitar una muerte por CCU, a 653. El costo por año de vida salvado en la rama de pacientes vacunadas se ha calculado en 5.688,39 €, con un costo efectividad incremental de 5.646,55 €. Una conclusión derivada de este estudio es que la vacunación frente al CCU en España con la vacuna tetravalente produciría un beneficio clínico y social superior a la mayoría de las intervenciones terapéuticas del SNS, incluidos los tratamientos de determinadas enfermedades crónicas, con costos farmacológicos totales muy superiores a los de esta vacuna. Una intervención preventiva con un costo por año de vida salvado inferior al producto interior bruto per cápita (PIB.C) debe ser considerada según la Organización Mundial de la Salud como "muy eficiente" (57). El PIB.C 2007 en España se sitúa entre 30.599 € (País Vasco) y 16.080 € (Extremadura), con una media de 23.396, algo por debajo de la europea (24.700 €)). Por lo tanto, incluso para las Comunidades Autónomas de nivel económico más bajo la aplicación de la vacuna tetravalente resulta una intervención preventiva muy eficiente.

En suma, de los estudios de costo efectividad de la vacunación HPV revisados en general todos concuerdan que la aplicación de la vacunación a una cohorte de niñas de 12 años, logrando altas tasas de cobertura, mayores al 80%, es costo efectiva. Se deben mantener los programas convencionales de prevención secundaria del cáncer de cuello uterino. No es costo efectiva la vacunación de mujeres mayores. Los beneficios logrados por la vacunación del grupo de repesca (14 a 26 años) no sería costo efectiva. La vacunación de varones no es costo efectiva. No se han estudiado las dos vacunas por separado en cuanto a su efectividad, ni costo beneficio y se aceptan ambas como igualmente efectivas.(55)

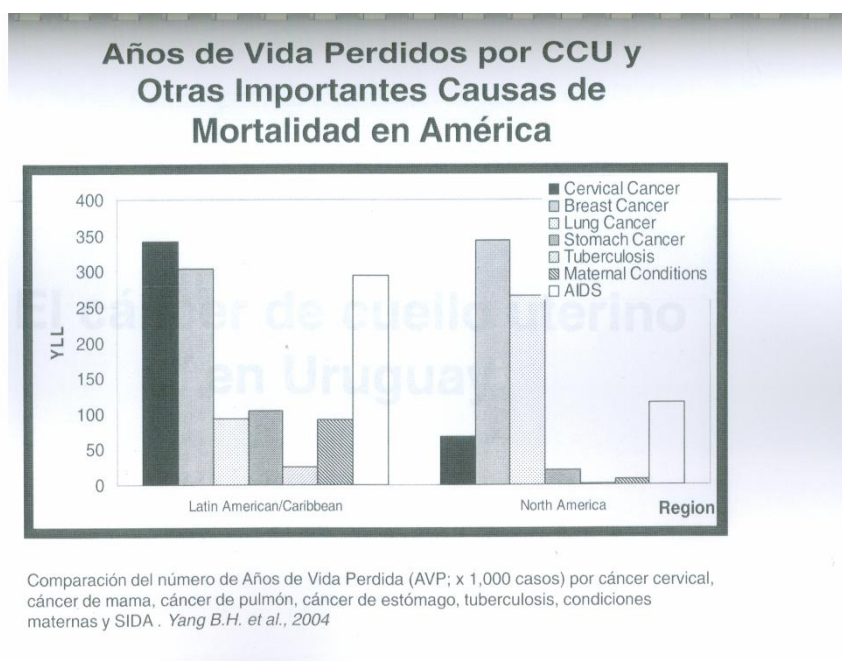
En Uruguay se debería promover la realización de un estudio costo efectividad de la vacunación y de cada uno de los test propuestos como preventivos del cáncer de cuello uterino. De esta forma se podrá estimar el impacto de cada uno de ellos, en conjunto, y así poder tener más elementos de juicio objetivos para planificar las estrategias de prevención del cáncer.

El conocimiento de la carga de la enfermedad y la eficacia de las vacunas contra el HPV no es suficiente para decidir si se debe introducir vacunas.

Los costos y beneficios de las vacunas deben ser estimados en comparación con otras posibles intervenciones; esto se puede hacer usando técnicas de modelado. La mayoría de los países desarrollados han reducido considerablemente las

muerres por cáncer cervical como resultado de los programas de screening. En tales contextos, los beneficios esperados de la introducción de la vacuna contra el HPV incluye un reducción de la morbilidad, y en los costos asociados con seguimiento de las lesiones cervicales leves o dudosas y tratamiento de CIN2 / 3, AIS y el cáncer.

En los países subdesarrollados donde no existen estrategias de prevención el beneficio de la introducción de la vacuna podría ser mayor aún. (16) Disminuyendo los costos de internación, el costo de las intervenciones quirúrgicas y demás tratamientos onco específicos, el ausentismo laboral, los problemas socioeconómicos y familiares de mujeres en plena etapa activa de su vida, las alteraciones psicológicas de la mujer y su familia, sobre todo hijos generalmente en etapa escolar y adolescentes.



V. PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL CCU. NUEVAS ESTRATEGIAS.

La citología, técnica tradicional de diagnóstico precoz del CCU, requiere para optimizar su rendimiento un estricto control de calidad en todos sus pasos: toma, fijación, tinción, lectura, informe, seguimiento y cierre de casos. En estas condiciones está bien documentado que su aplicación sistemática a una población con estrategia de cribado poblacional provoca descensos muy intensos de la incidencia y la mortalidad por CCU (19). Pero este es un procedimiento mejorable ya que la sensibilidad de la citología para CIN 3 no supera, en el mejor de los casos el 80% (20,21), lo que provoca reiteraciones en su práctica.

Por otra parte, los cribados citológicos se han mostrado ineficaces en la prevención del adenocarcinoma de cuello de útero. (22)

En España la incidencia del carcinoma escamoso invasor de cuello uterino ha permanecido estable, aunque los últimos datos estiman un incremento anual del orden del 1% (23) probablemente por la estructura oportunista del cribado citológico, una estructura muy mejorable (24), que penaliza la equidad (la mujer que no consulta no es cribada), tiende a sobre utilizar el recurso en la población con alta frecuencia del sistema sanitario (ineficiencia) y difícilmente alcanza coberturas suficientes (ineficacia). Alcanzar coberturas altas es la

variable fundamental relacionada con el éxito de un programa preventivo. Ocho de cada diez CCU incidentes aparecen en España en mujeres con historia de cribado inadecuado (25). La cobertura del cribado citológico en España se ha estimado en un 75.6%, con amplias diferencias territoriales (35)

Por otro lado, la incidencia del adenocarcinoma de cuello de útero mantiene una tendencia al incremento en términos absolutos en toda Europa (23), probablemente debido a la ineficacia del cribado citológico en su detección. La citología en medio líquido mejora la calidad de la muestra y acorta el tiempo de lectura, pero no mejora de forma clara la sensibilidad de la citología convencional para CIN 2 o superior y dispara los costos. (26,27) La lectura automática de las citologías ofrece pequeñas ventajas comparada con la convencional y añade costos al proceso sin mejorar sustancialmente la efectividad (28). En España se ha propuesto una nueva estrategia para el cribado, que incluye, en mujeres mayores de 35 años, la determinación del DNA del VPH por Captura Híbrida II, asociado a la citología. Está descrito que esta política mejora la efectividad, es más eficiente que el cribado citológico convencional y puede tener impacto sobre las tasas de adenocarcinoma de cuello uterino (30). No obstante, los datos disponibles apuntan a un escaso seguimiento de estas recomendaciones. Los programas españoles siguen teniendo mayoritaria estructura oportunista, con la citología como única técnica de cribado (31).

VI) RECOMENDACIONES EN CUANTO A LAS ESTRATEGIAS MAS ADECUADAS PARA LA REDUCCION DEL CCU APLICADA A LA SITUACION SANITARIA, EPIDEMIOLOGIA Y ECONOMICA EN NUESTRO PAIS.

1) Nuestro país tiene una tasa ajustada de incidencia y de mortalidad por cáncer de cuello uterino que es de las más bajas de América del Sur. Pero si estas tasas se comparan con los países desarrollados, nos encontramos que son más altas que las de ellos. Por lo tanto ocurren en el Uruguay un número importante de casos de cáncer de cuello uterino y de muertes evitables por esta enfermedad.

2) Se ha implementado en Uruguay un Programa de Prevención secundaria del Cáncer de Cuello Uterino –PPCCU- que se encuentra en una etapa avanzada de organización, con 13 laboratorios de citología ginecológica que aseguran la disponibilidad del test de Papanicolaou a todas las unidades de atención primaria de ASSE.

3) Existe la disponibilidad en el mercado en Uruguay de vacunas preventivas para la infección por virus del HPV. No obstante resta la posibilidad de la adquisición para su implementación en el sector público de asistencia de salud a un costo reducido.

4) Los estudios preliminares realizados sobre los tipos más frecuentes en los tumores de las mujeres de nuestro país indicarían que el tipo más prevalente dentro de los oncogénicos sería el HPV 16 al igual que en otras partes del mundo. Resta la confirmación del segundo tipo viral más frecuente que será determinado por los estudios de tipificación viral en curso.

5) Existe evidencia de la efectividad lograda mediante la inmunización contra estos tipos de HPV en la prevención de las lesiones precancerosas de cáncer de cuello por un lapso de 6,4 años sin necesidad de revacunación. (19)

6) La protección ofrecida por las actuales vacunas no es total sino que por lo menos un 30% de los cánceres de cuello uterino no serán prevenidos por estas vacunas. Además las mujeres que ya han contraído la infección deberán de todos modos continuar con la prevención secundaria.

En este marco:

En base a la evidencia demostrada, de la eficacia de las dos vacunas profilácticas contra la aparición de lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino en mujeres adolescentes jóvenes que no han iniciado su actividad sexual sería importante aplicar esta vacunación profiláctica en el grupo diana prioritario recomendado por OMS.

Mujeres de 9 a 13 años y de acuerdo a los estudios de costo efectividad de otros países, preferentemente a las adolescentes de 12 años.

Se debe asegurar la continuidad de la prevención secundaria a través del test de Papanicolaou de acuerdo a las pautas establecidas por el Programa de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino (PPCCU) y el Programa Nacional de control de Cáncer (PRONACCAN). Es la forma recomendada por la OMS para los países que incorporan la vacunación profiláctica contra el HPV como mecanismo para disminuir la incidencia del cáncer de cuello uterino.

La estrategia para la prevención del cáncer de cuello uterino debe ser integrada junto con otros programas de atención de salud de la mujer y deben integrarse a todas aquellas acciones que protegen su salud.

Una opción podría ser su inclusión en el PAI (Programa Ampliado de Inmunizaciones) que incluye las vacunas obligatorias en la infancia y que en nuestro país desde el año 1982 tiene alcance nacional. La existencia en Uruguay de una cadena de frío para la aplicación de otras vacunas hoy obligatorias para la niñez, podría ser el punto de partida para la aplicación de esta vacuna asociada a otras ya obligatorias.

Se estaría cubriendo además mediante esta modalidad a las mujeres jóvenes menores de 30 años a quienes no está indicado aún, iniciar la prevención secundaria a nivel poblacional en forma organizada del cáncer de cuello uterino. En este sector podría tener un impacto en aquellos cánceres invasores de las mujeres jóvenes y en prevenir la mayoría de las lesiones de bajo y alto grado que ocurren a temprana edad y que requieren asistencia en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento. Estas mujeres jóvenes son las que asisten permanentemente a nuestras policlínicas de patología cervical uterina.

En el PPCCU (Programa de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino) hasta el momento se ha comprobado una amplia participación de las unidades de atención primaria de ASSE en la extracción de muestras de Papanicolaou.

Se debe asegurar la prevención secundaria de todas las mujeres mayores de 30 años, tanto las inmunizadas como las no inmunizadas a fin de lograr una prevención más eficiente. Existen estudios que han demostrado que la disminución de la cobertura preventiva secundaria mediante el test de Papanicolaou en un 10% haría perder todo el beneficio logrado por la implementación de la vacunación profiláctica en un amplio sector de la población. (54)

Se debe comprometer a estas unidades en el seguimiento de las usuarias con resultados patológicos así como la captación de las usuarias que no tienen realizado el test de Papanicolaou en los últimos años. La participación en forma activa de los médicos de familia, generales, parteras y licenciadas en enfermería es esencial en el impacto de estos programas.

Este es un enfoque de salud pública muy importante para hacer más efectivas las estrategias de prevención del cáncer de cuello uterino y que no implican un mayor gasto en recursos humanos. Necesitan estar incluidas dentro de las políticas prioritarias de prevención de la salud de la mujer en conjunto con otras igualmente importantes.

VII) BIBLIOGRAFIA

1. Vasallo JA, Barrios E. III Atlas de mortalidad por cáncer en el Uruguay. Comparación de dos quinquenios 1994-1998 y 1999-2003. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer; 2005.
2. Barrios E, Vasallo J, Alonso R, Garau M, Musetti C, III Atlas de Incidencia del Cáncer en el Uruguay. Registro Nacional de Cáncer. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer. Montevideo, 2010, 119 p.
3. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer incidence in five continents, Volume VIII. Lyon: IARC, 2002. (IARC Scientific Publications, nº 155).
4. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. JAMA 1989; 262(7): 931-4.
5. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002; 287(16): 2114-9.
6. Ostor G. Natural history of cervical Intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol 1993; 12(2): 186-92.
7. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, ShahKV, et al. Human Papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999; 189(1): 12-9.
8. Muñoz N, Castellsagué X, Berrington A, Gissman L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. Vaccine 2006; 24(Suppl 3): S1-10.
9. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah K. The causal relation between human papillomavirus and Cervical cancer. J Clin Pathol 2002; 55(4): 244-65.
10. de Villiers E. Papillomavirus and HPV typing. Clin Dermatol 15:199-206; 1997
11. International Agency for Research on Cancer. Human Papillomaviruses, Lyon; 2006 IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 90
12. Harper D. Vacunas profilácticas contra el virus del Papiloma humano para la prevención del cáncer de cuello de útero: revisión de los estudios fase II y fase III. Therapy 5(3), 313-324, 2008.
13. Muñoz N, Kjaer S, Sigurdsson K et al. Impact of Human Papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 Vaccine on All HPV-Associated Genital Diseases in Young Women J Natl Cancer Inst 2010;102:325-339

14. Gage J, Castle P. Preventing Cervical Cancer Globally by Acting Locally: If not Now When? *J Natl Can Inst* Vol 102; 20:1524-1527, 2010
15. Rodriguez G, Fernandez I, Barrios E, Sanguinetti C, Alonso R, Maedo N, Vasallo J. Detección de los tipos virales 16,18, 31 y 33 de papillomavirus humano en displasias severas y carcinoma in situ de cuello uterino *Rev Med Urug* 2009; 25: 205-211
16. World Health Organization, Cervical cancer, human papillomavirus (HPV), and HPV vaccines - Key points for policy-makers and health Professionals. World Health Organization 2007
17. OMS UNFPA PAHO Preparación de la Introducción de las vacuna contra el virus del papiloma Humano. Orientaciones normativas y programáticas para los países. Ginebra 2006
18. Murillo R, Almonte M, Pereira A, Ferrer E, Gamboa O, Jerónimo J, Lazcano Ponce E. Cervical Cancer Screening Programs in Latin American and the Caribbean. *Vaccine*; 26 (Supl 11): L37-48, 2008.
19. The GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6· 4 years. *Lancet* 2009; 374: 1975–85
20. Yang B H, et al, 2004. Adapted from Muñoz N et al. *Int. J Cancer* 2004; 111: 278-85
21. Clifford, GM et al, *British Journal of Cancer* (2003), and another reports not included in the review
22. Villa et al, *Lancet Oncology* On line, April 7, 2005
23. Harper DM et al, *Lancet* 364 : 1757-1765, November 2004
24. De Sanjosé S. Historia de cribado en mujeres con cáncer infiltrante de cuello uterino. *Gaceta Sanitaria* 2006; 20:166-70
25. Roberts JM, Thurloe JK. Comparative sensitivities of ThinPrep and Papanicolaou smear for adenocarcinoma in situ (AIS) and combined AIS/high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL): comparison with HSIL. *Cancer* 2007; 111: 482 – 6.
26. Garnett GP, Kim JJ, French K, Goldie SJ. Chapter 21: Modelling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes. *Vaccine* 2006;24 (Supl 3):S3/178 - 6.
27. Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, Hakama M, Tarkkanen J, Martikainen J, Toivonen T, Ikkala J, Anttila A. Randomized evaluation trial on automation-assisted screening for cervical cancer: results after 777,000 invitations. *J Med Screen* 2007; 14: 23 - 8.
28. Puig Tintoré LM, Cortés J, Castellsagué X, Torné A et al. Prevención del cáncer de cuello uterino ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. *Prog Obstet Gynecol* 2006; 49 Supl 2: 5 – 62

29. Naucler. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1589 - 7.
30. Puig Tintoré LM, de Sanjosé S, Méndez C, Cortés J. et al. Prevención Secundaria: Situación actual del cribado del cáncer de cuello uterino en España. En De Sanjosé y García Eds: *Virus del Papiloma Humano y Cáncer: Epidemiología y Prevención*. 4ª Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. 2006
31. Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A, De Sanjosé S. Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine* 2006; 24 (Supl 3): S3/171-7
32. Vilaplana, E, Puig Tintoré, LM, Cortés, J. Encuesta Española de Resultados Citológicos Anómalos. *Boletín de la AEPCC*, 2º Semestre 2006.
33. Puig-Tintoré LM, Castellsagué X, Torné A, de Sanjosé S, Cortés J, Roura E, Méndez C, Bosch FX. Coverage and factors associated with cervical cancer screening: Results from the AFRODITA study, a population-based survey in Spain. *J Low Genit Tract Dis* 2008; 12: 82 -9
34. Cortés, J. Potencial preventivo a corto plazo de la Vacuna VPH. Impacto sobre los resultados citológicos anómalos. Disponible en <http://www.aepcc.org>
35. Tasca RA, Clarke RW. Recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Dis Child* 2006; 91: 689 - 91
36. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, Olsson SE et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006; 95: 1459 - 66.
37. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247 - 55.
38. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006;118: 2135 - 45.
39. Westra T, Daemen T, Postma M, Wilschuy J. Efficiency of human papillomavirus vaccination estimates based on Dutch cost effectiveness analyses. *Ned Tijdschr Geneesk* 153:A356; 2009.
40. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007; 25: 4931 - 9.

41. Stanley M. Understanding L1 VLP Vaccine: Immune response, immune memory and disease prevention. Ponencia al 20th European Board & College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG). Lisboa, 5 – 7 marzo 2008.
42. Armstrong E. Prophylaxis of cervical cancer and related cervical disease: a review of the cost Effectiveness of vaccination against oncogenic HPV types. *J Manag Care Pharm* 16(3):217-30, 2010
43. Kim J, Goldie S. Cost effectiveness analysis of including boys in a human papillomavirus vaccination programme in the United States. *BMJ* 339:b3884; 2009
44. Kim J, Ortendahl J, Goldie S. Cost-Effectiveness of HPV Vaccination and Cervical Cancer Screening in Women over Age 30 in the United States. *Ann Intern Med.* 20; 151(8): 538–545, 2009.
45. Mennini F, Giorgi Rossi P, Palazzo F, Langeron N. Health and economic impact associated with quadrivalent HPV vaccine in Italy. *Gynecol Oncol* doi:10.10116/j.ygyno.2008.09.031
46. Anonychuk A, Bauch C, Merid M, Krieking G, Demarteau N . A cost-utility analysis of cervical cancer vaccination in preadolescent Canadian females *BMC Public Health* 9:401, 2009.
47. Jit M, Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. *BMJ* 2008;337:a769
48. Diaz M, Kim J, Albero G, de Sanjosé S, Clifford G, Bosch F, Goldie S. Health and economic impact of HPV 16 and 18 vaccination and cervical cancer screening in India. *British Journal of Cancer* 99, 230 – 238, 2008.
49. - anagas G, Padaiga Z, Kurtinaitis J, Logminiene Z, Cost effectiveness of 12 and 15 years old girls human papillomavirus 16/18 population based vaccination programmes in Lithuania. *Scand J Public Health* 38(6):639-47, 2010
50. Ezat W, Aljunid S Cost effectiveness of HPV vaccination in the prevention of cervical cancer in Malasya. *Asian Pacific J Cancer Prev* 11(1):79-90;2010.
51. Konno R, Sasagawa T, Fukuda T, Van Krieking G, Demarteau N Cost Effectiveness analysis of prphilactic cancer vaccination in Japanesse women. *Int J Gynecol Cancer* 20(3):385-92, 2010
52. Reynales-Shigematsu L, Rodrigues E, Lazcano Ponce E. Cost Effectiveness analysis of a quadrivalent human papilloma virus vaccine in Mexico. *Arch Med Res* 40(6):503-13, 2009.
53. Szucs T, Langeron N, Dedes K, Rafia R, Bénard S. Cost Effectiveness analysis of adding quadrivalent HPV vaccine to the cervical cancer screening programme in Switzerland. *Curr Med Res Opin* 24(5):1473-83, 2008.
54. Thiry N, De Laet C, Hulstaert F, Neyt M, Huybrechts M, Cleemput I Cost Effectiveness of human pappillomavirus vaccination in Belgium: Do not forget about cervical cancer

screening. *International Journal of Technology Assesment in Health Care* 25:161-170, 2009.

55. Morris S. HPV vaccine strategies: the cost of HPV and the choice of Vaccine. *Sex Transm Infect* 85:315-316, 2009.

56. López, J; Cortés, J; Gil, A.: Estudio de coste-efectividad de la vacuna tetravalente del papiloma humano. *Rev Esp Econ Salud* 2007; 6: 400 – 08

57. WHO: Investing in Health for Economic Development. Report of the Comission on Macroeconomics and Health. Geneva, 2001.