

# Vacunas frente al virus del papiloma humano

Xavier Castellsagué Piqué y F. Xavier Bosch José

Servicio de Epidemiología y Registro del Cáncer. IDIBELL. Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

**La infección anogenital por el virus del papiloma humano (VPH) constituye una enfermedad de transmisión sexual muy común en la población sexualmente activa. Aunque la mayoría de las infecciones siguen un curso benigno y se resuelven espontáneamente, la infección persistente por ciertos genotipos del VPH está asociada causalmente con el desarrollo del cáncer de cuello uterino y de una fracción de otros cánceres anogenitales, de la cavidad oral y de la orofaringe.**

Los datos procedentes de los ensayos clínicos de las 2 vacunas VPH disponibles hasta la fecha —una bivalente frente a los tipos del VPH 16/18 y otra tetravalente frente a los tipos virales 6/11/16/18— demuestran que estas vacunas son seguras, inmunogénicas y altamente eficaces en la prevención no sólo de la infección persistente por los tipos virales incluidos en las vacunas, sino también en la prevención de las lesiones precursoras inmediatas al carcinoma invasivo de cuello de útero. Asimismo, los resultados de los ensayos de la vacuna tetravalente indican que esta vacuna es también altamente eficaz en la prevención de las verrugas genitales o condilomas, así como de las neoplasias avanzadas de la vulva y la vagina. Ambas vacunas presentan evidencias de protección cruzada contra la infección por tipos virales no incluidos en la vacuna, pero ninguna de las dos tiene efectos terapéuticos. La población diana de vacunación para alcanzar el máximo potencial preventivo son las niñas preadolescentes a partir de los 9 años de edad.

La comunidad científica es optimista y se estima que en los próximos 25-30 años se observará una reducción de las tasas de incidencia del cáncer de cuello uterino y otras lesiones asociadas al VPH, siempre que los programas de vacunación frente al VPH alcancen una buena cobertura. Con anterioridad a esta reducción, podrá observarse un impacto importante en las tasas de lesiones citológicas cervicales con la consecuente reducción del número de colposcopias, biopsias y tratamientos quirúrgicos, así como una disminución de la carga de ansiedad que ocasiona en la mujer el diagnóstico de enfermedades asociadas al VPH.

**Palabras clave:** Virus del papiloma humano. VPH. Vacuna. Epidemiología. Cáncer de cuello de útero. Prevención.

Vaccines against the human papilloma virus

**Anogenital infection due to human papilloma virus (HPV) is a highly common sexually transmitted disease in the sexually active population. Although most infections have a benign course and resolve spontaneously, persistent infection by certain HPV genotypes is causally associated with the development of cervical cancer and of a fraction of some other cancers of the anogenital area, oral cavity, and oropharynx. The data available from clinical trials of two HPV vaccines – a bivalent vaccine against HPV 16/18 and a tetravalent vaccine against HPV 6/11/16/18 – show that these vaccines are safe, immunogenic, and highly effective in preventing not only of persistent infection by the viral types included in these vaccines but also in preventing immediate precursor lesions of invasive cervical carcinoma. Likewise, the results of trials of the tetravalent vaccine indicate that this vaccine is also highly effective in preventing against genital warts or condylomas, as well as advanced neoplasias, as well advanced neoplasias, as well as advanced tumours of the vulva and vagina. There is evidence that both vaccines confer cross protection against infection by viral types not included in the vaccines, but neither of the two vaccines has therapeutical effects. The vaccination target population to achieve the maximum preventive potential consists of preadolescent girls aged 9 years old or above. The scientific community is optimistic and it is estimated that in the next 25 to 30 years there will be a reduction in the incidence rates of cervical cancer and other lesions associated with HPV, as long as vaccination programs against this virus achieve good coverage. Before this reduction occurs, there may be a substantial impact on the rates of cytological cervical lesions with a consequent reduction in the number of colposcopies, biopsies and surgical treatments, as well as a decrease in anxiety in women caused by the diagnosis of HPV-related diseases.**

**Key words:** Human papillomavirus. HPV. Vaccine. Epidemiology. Cervical cancer. Prevention.

## Introducción

Uno de los descubrimientos más importantes en la investigación etiológica del cáncer de estos últimos 25 años ha sido la demostración de que el cáncer de cuello uterino está causado por la infección persistente por ciertos genotipos del virus del papiloma humano (VPH). Tal y como veremos en las próximas secciones, la evidencia científica

Correspondencia: Dr. X. Castellsagué.  
Servicio de Epidemiología y Registro del Cáncer.  
IDIBELL. Institut Català d'Oncologia.  
Avda. Gran Via, s/n km 2,7. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.  
Correo electrónico: xcastellsague@iconcologia.net

acumulada a partir de estudios virológicos, moleculares, clínicos y epidemiológicos ha permitido demostrar y describir de forma inequívoca que el cáncer de cuello uterino es en realidad una secuela a largo plazo de una infección no resuelta por ciertos genotipos del VPH de transmisión sexual<sup>1</sup>. De esta manera, podemos afirmar que el cáncer de cuello uterino es el resultado final de una enfermedad venérea no resuelta y, como tal, la vacunación es una estrategia que cabe considerar en la prevención primaria de los cánceres y enfermedades asociadas a los VPH.

En este capítulo se van a resumir las características básicas del VPH, su historia natural y la carga de enfermedad que supone en la población. Se presentará también la evidencia epidemiológica de la relación causal entre la infección por el VPH y el desarrollo del cáncer de cuello uterino para, finalmente, presentar y discutir las aplicaciones e implicaciones de estos hallazgos en la prevención del cáncer de cuello uterino, haciendo especial hincapié en el estado actual de las vacunas profilácticas contra la infección por los VPH.

## Los virus del papiloma humano

Los VPH son virus de ADN de doble cadena y de pequeño tamaño (aproximadamente 8.000 pares de bases) que han convivido con la especie humana durante decenas de milenios y que han sufrido relativamente pocos cambios en su composición genética. La infección por el VPH representa una de las infecciones de transmisión sexual más comunes en la población, aunque todavía es poco conocida. Los más de 150 diferentes tipos virales identificados expresan un tropismo característico. Algunos tipos del VPH son cutaneotrópicos (1, 4, 5, 8, 41, 48, 60, 63 y 65) y se aíslan frecuentemente en las verrugas cutáneas y plantares, en las lesiones cutáneas en los pacientes con epidermodisplasia verruciforme, en las lesiones cutáneas en pacientes inmunodeprimidos tras un trasplante y en algunos tumores epiteliales. Otro grupo de tipos del VPH son mucosotrópicos (6, 11, 13, 44, 55, 16, 31, 33, 35, 52, 58, 67, 18, 39, 45, 59, 68, 70, 26, 51, 69, 30, 53, 56, 66, 32, 42, 34, 64, 73, 54) y se identifican en lesiones neoplásicas y cancerosas, no sólo del cuello uterino sino también de la vagina, la vulva, el ano y el pene. Ocasionalmente, estos tipos virales se aíslan en tejidos y lesiones malignas de la cavidad oral, la orofaringe, la laringe y el esófago. Finalmente, un último grupo de tipos del VPH se aísla indistintamente en tejidos y lesiones cutáneas o mucosas (2, 3, 7, 10, 27, 28, 29, 40, 43, 57, 61, 62 y 72) y su asociación con lesiones malignas está menos establecida.

La expresión clínica más conocida de la infección viral la constituyen los condilomas acuminados o verrugas genitales, asociados en aproximadamente un 90% de los casos a infecciones por los VPH 6 y 11 y, más raramente, a los VPH 42 y 16. Estos tipos virales pueden transmitirse de la madre al recién nacido en el momento del parto y ocasionar la papilomatosis laríngea, una complicación rara pero de pronóstico recidivante y difícil tratamiento.

Las lesiones neoplásicas del tracto anogenital como la neoplasia intraepitelial de vulva (VIN), vagina (VaIN), pene (PIN) y ano (AIN) están ocasionalmente asociadas a los VPH «benignos» o de «bajo riesgo», como los tipos 6 y 11, pero más frecuentemente a los VPH típicamente car-

cinogénicos o de «alto riesgo» oncogénico, como los tipos 16, 18, 45 y 31. Se han aislado más de 35 tipos de VPH en lesiones neoplásicas del tracto anogenital.

## Impacto de las infecciones por el virus del papiloma humano

### Estimaciones mundiales

Es difícil establecer estimaciones en torno al volumen de mujeres portadoras de infecciones ocultas por el VPH y al espectro de lesiones asociadas. Mediante técnicas de hibridación molecular de alta sensibilidad, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) tipo específica, puede considerarse que una aproximación plausible a la prevalencia de ADN del VPH en la población femenina es inferior al 10% en los países desarrollados y ligeramente superior al 15% en los países en vías de desarrollo<sup>2</sup>. Las prevalencias en la población de condilomas acuminados y lesiones cervicales intraepiteliales de bajo grado (LSIL) podrían ser para cada diagnóstico del 1-2% en los países desarrollados y del 1,5-3% en los países en vías de desarrollo. La prevalencia para las lesiones de alto grado se estima que es del 1,1%, mientras que el total de las citologías cervicales anormales estimada es del 4,4%.

Por otro lado, se estima que la incidencia de carcinoma invasivo de cuello de útero en el conjunto de los países desarrollados (tasa cruda) es de 15 casos nuevos por 100.000 mujeres/año, mientras que la incidencia estimada de carcinoma invasivo de cérvix (tasa cruda) en los países en vías de desarrollo es de 16,6 casos por 100.000 mujeres/año. Finalmente, la supervivencia media de los casos de carcinoma invasivo es de 10 años en los países desarrollados y de 5 años en los países en vías de desarrollo. Si aplicamos de forma conservadora estas cifras a las estimaciones de la población mundial en mujeres mayores de 15 años (500 millones para países desarrollados y 1.600 millones para regiones en vías de desarrollo), obtenemos los siguientes resultados: *a*) una cifra estimada de portadoras de ADN del VPH de 310 millones (271 en los países en vías de desarrollo y 39 en los desarrollados); *b*) 27 millones de pacientes con lesiones condilomatosas genitales; *c*) una cifra equivalente de mujeres afectadas por LSIL; *d*) 1,5 millones de mujeres con lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL), y *e*) cerca de 400.000 casos de carcinoma invasivo<sup>3</sup>.

### Estimaciones para Europa

Para la población de los 25 países integrantes de la comunidad europea en el año 2005, la cifra correspondiente sería de 195 millones de mujeres mayores de 15 años, pudiendo estimarse: *a*) 15,5 millones de mujeres portadoras de ADN de VPH; *b*) 2 millones de mujeres con condilomas acuminados; *c*) 2 millones con lesiones LSIL; *d*) 95.000 mujeres con lesiones HSIL, y *e*) 33.000 nuevos casos de carcinoma invasivo. En otros parámetros, y en una aproximación muy cruda, podríamos estimar que aproximadamente 20 millones de mujeres mayores de 15 años de los 195 millones censados en la Unión Europea (el 10,3% de la población en este grupo de edades) están afectadas, en algún momento determinado de sus vidas, por una afección genital, clínica o subclínica, atribuible a infecciones por el VPH o a alguna de sus secuelas neoplásicas.

### Estimaciones para España

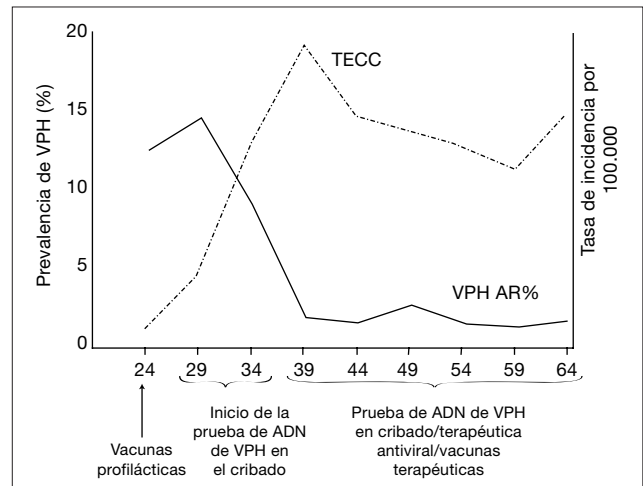
En la población española, las estimaciones generadas a partir de muestras poblacionales correspondientes a la región de Barcelona indican un rango en la prevalencia de ADN viral del 1,3-5%, lo cual correspondería a unas 350.000-900.000 mujeres portadoras. Entre 175.000 y 350.000 mujeres serían portadoras de condilomas acuminados, un número equivalente serían portadoras de LSIL y entre 8.500 y 9.000 mujeres estarían afectadas por HSIL. Se estima que la incidencia de carcinoma invasivo en España es de 2.103 casos nuevos para el año 2002 con una mortalidad aproximada de 739 casos por año. Por tanto, se estima que en España cada día mueren 2 mujeres por cáncer de cuello uterino.

### Historia natural de las infecciones por el virus del papiloma humano

Tanto las mujeres como los varones pueden ser portadores asintomáticos y vehículos de la infección genital por el VPH. La transmisión se produce por contactos sexuales y los órganos más susceptibles de infección con potencial de iniciar una transformación neoplásica son el cuello uterino (zona de transición) y la línea pectínea del canal anal. Las infecciones por el VPH se producen frecuentemente «en sábana», en cuyos casos el ADN viral puede recuperarse del cuello uterino, la vulva, la vagina, el canal anal, el pene y el escroto. Socialmente, pueden identificarse grupos de alta prevalencia en la población que ejerce la prostitución, en la población reclusa asociada al consumo de drogas y en los grupos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Una de las razones por las que este tipo de infecciones ha cobrado gran interés reside en la asociación etiológica de algunas de estas infecciones con el carcinoma de cuello uterino y con otros tumores del tracto anogenital masculino y femenino<sup>1,4</sup>. Esta observación ha abierto nuevas posibilidades en la prevención del cáncer cervicouterino, tanto en lo referente a las posibilidades de mejora de los programas de cribado como a la preparación de vacunas profilácticas y a la inmunoterapia.

La prevalencia de ADN del VPH está asociada a la edad. Generalmente, la prevalencia es más alta en las edades inmediatas al inicio de las relaciones sexuales y responde al patrón de comportamiento sexual de la comunidad. En las poblaciones en las que el número de compañeros sexuales distintos y ocasionales es elevado, la prevalencia puede ser elevada, del 30-40% en los grupos de 15-25 años de edad (fig. 1)<sup>1</sup>. Este primer pico de prevalencia va seguido de una disminución muy notable, de modo que en las edades intermedias (25-40 años) la detección viral se estabiliza en niveles del 3-10%. Esta fracción prevalente se interpreta como medida indirecta del grupo de mujeres portadoras crónicas de la infección viral y del grupo de alto riesgo para la progresión neoplásica. En algunas poblaciones se ha observado un segundo pico de prevalencia en las mujeres posmenopáusicas, cuya interpretación es todavía objeto de investigación. La curva de prevalencia específica por edad es consistente con la incidencia específica por edad aportada por los estudios de cohortes<sup>5</sup>. La resolución espontánea de la infección parece ofrecer un cierto grado de protección frente a reinfecciones por el mis-



**Figura 1.** Prevalencia específica por edad de ADN del virus del papiloma humano (VPH), tasas de incidencia de cáncer de cuello uterino y medidas preventivas para el cáncer de cérvix. TECC: tasas específicas por edad de carcinoma cervical. VPH AR%: virus del papiloma humano de alto riesgo (%). Modificada de Bosch et al<sup>1</sup>.

mo tipo de VPH en una fracción de mujeres, y se ha descrito (en pocos estudios) un cierto grado de inmunidad cruzada entre tipos virales.

La distribución característica por edad es informativa en lo que respecta a las posibilidades de intervención preventiva. En la figura 1 se presenta, además de la información sobre la prevalencia de ADN viral, la incidencia de carcinoma invasivo en la población holandesa. Las opciones preventivas pueden indicarse en relación con la distribución relativa de ambas gráficas. Las vacunas VPH profilácticas deberían utilizarse de forma prioritaria en los grupos de edad previos a la adquisición de la mayoría de las infecciones, cuando la mayor parte de las mujeres no ha estado expuestas a infecciones por el VPH. La utilización de pruebas de detección de ADN del VPH en el cribado debería iniciarse en grupos de edad más avanzados, con el fin de alcanzar un equilibrio entre el objetivo de evitar el diagnóstico de las infecciones virales destinadas a resolverse de forma espontánea (incrementar la especificidad de la prueba) y el objetivo de no perder los primeros casos de carcinoma invasivo que se empiezan a producir en edades muy tempranas (retener la sensibilidad de la prueba). Se estima que la utilización de las pruebas virales en el cribado debería iniciarse después de los 30 años de edad.

Las características de la historia natural de la infección por el VPH están también relacionadas con el tipo viral. El grupo de VPH asociados con un alto riesgo neoplásico (unos 15 tipos virales) tiende a establecer infecciones persistentes y a progresar con mayor frecuencia que el grupo de tipos de bajo riesgo. La duración media estimada de las infecciones por virus de alto riesgo es de 8-12 meses. Las infecciones por VPH de tipo 16 o 18 tienden a persistir por períodos más prolongados, de 16-24 meses. Los estudios de cohortes con seguimiento sistemático prolongado (más de 10 años) han definido diferencias en la capacidad de progresión a HSIL/CIN 3 asociadas al tipo viral. En un amplio estudio realizado en Guanacaste (Costa Rica), las infecciones por VPH de tipo 16 y 18 progresaron a lesiones

CIN 3+ en un 17,2 y un 13,6% de los casos, respectivamente, mientras que las infecciones por otros tipos virales de alto riesgo, mediante la prueba de la captura de híbridos de segunda generación (HC2), progresaron en un 3%. Las diferencias fueron estadísticamente significativas. Las mujeres VPH negativas progresaron a CIN 3+ en un 0,8%<sup>6</sup>. Estas observaciones han sido confirmadas por otros estudios llevados a cabo en países desarrollados<sup>7</sup> y sugieren un potencial oncogénico de los VPH de tipo 16 y 18 significativamente superior.

## El papel causal del virus del papiloma humano en el cáncer de cuello uterino

En la tabla 1 se muestra una selección de estimaciones estadísticas relacionadas con los tumores asociados a las infecciones por el VPH. A escala mundial, se estima que el VPH es responsable de un 5,2% de todos los tumores humanos, lo cual corresponde a un 2,2% de los cánceres en los países desarrollados y un 7,7% de los cánceres en los países en vías de desarrollo<sup>8</sup>.

Los estudios epidemiológicos o clínicos que han incorporado técnicas de biología molecular detectan determinados tipos oncogénicos o de alto riesgo de VPH en prácticamente el 100% de los cánceres cervicales cuando la muestra es adecuada y la tecnología de detección viral es de alta sensibilidad.

Formalmente, ha llegado a postularse la existencia de cánceres cervicales no asociados al VPH<sup>5,9</sup>. Igualmente, el ADN viral se detecta en la mayoría (70-90%) de las lesiones precursoras o HSIL<sup>10</sup> y, en una menor proporción (50-70%) de las LSIL<sup>11</sup>. Las HSIL incluyen las denominadas neoplasias cervicales intraepiteliales, o CIN 2 (displasias moderadas) y CIN 3 (displasias graves y carcinomas in situ). Las LSIL incluyen los cambios citológicos o histológicos característicos de la infección por el VPH y las CIN 1 o displasias leves. Estas últimas lesiones contienen en su mayor parte virus de bajo riesgo, razón por la que raramente van a progresar. Finalmente, en la primera de las clasificaciones citológicas del Sistema Bethesda se definió una categoría de lesiones citológicas de naturaleza incierta (ASCUS y AGUS: células escamosas de significado incierto), en las que la detección del VPH es cercana al 50% en una lectura citológica

ca experta. La variabilidad de las cifras encontradas en la bibliografía es en gran parte atribuible a la dificultad para reproducir el diagnóstico citológico en programas poblacionales que incluyen múltiples lectores y grandes volúmenes de citologías.

Los estudios de casos y controles de carcinoma invasivo indican riesgos relativos (factor multiplicador de la probabilidad de enfermar sobre una probabilidad de referencia) superiores a 50 para la detección de ADN del VPH y riesgos de entre 100 y 150 para los tipos virales 16 y 18. En algunos estudios estas cifras alcanzan valores superiores a 500. Las fracciones de cáncer cervical atribuibles al VPH (proporción de casos en una población en los que el VPH está considerado como un agente causal) calculadas a partir de estos estudios oscilan alrededor del 90-95%. Las asociaciones observadas entre la infección por el VPH y el cáncer de cuello uterino están entre las más fuertes de las identificadas en cancerología humana, y hay un consenso creciente en calificarlas como «causa necesaria» (ausencia de enfermedad en ausencia de infección) e «insuficiente» (presencia de infección sin presencia de enfermedad).

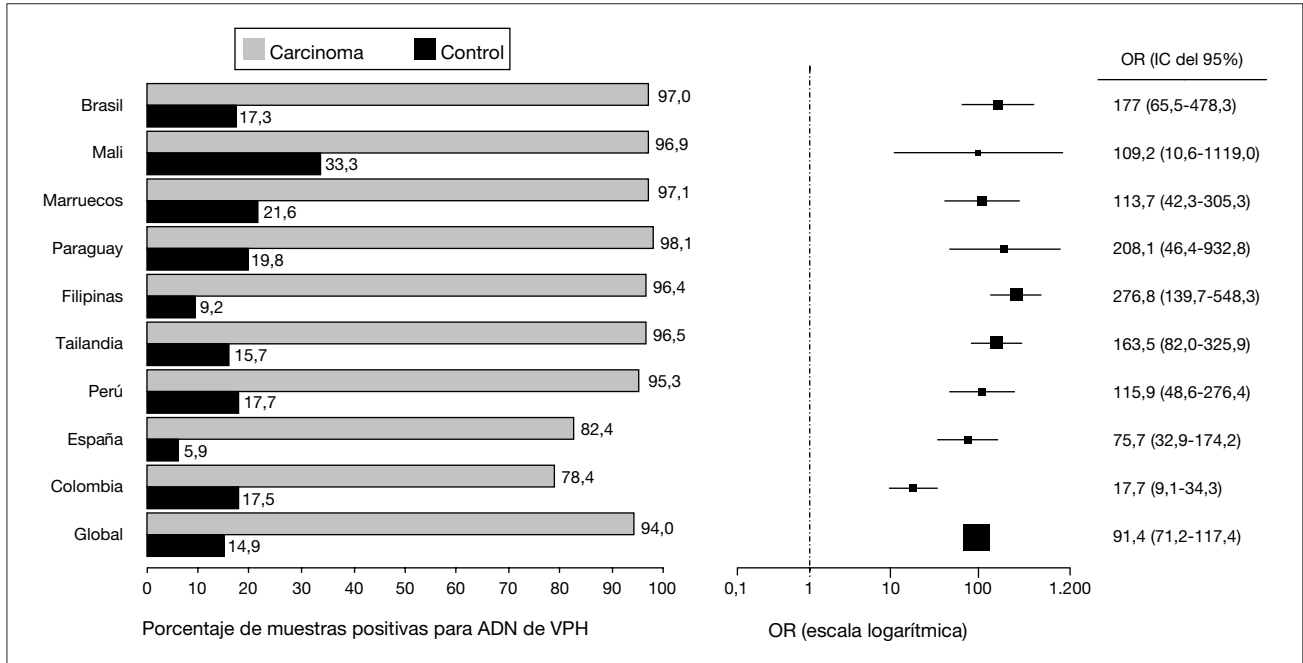
En la figura 2 se presentan los resultados de un grupo de estudios de casos y controles completados en diferentes países y coordinados por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (International Agency for Research on Cancer [IARC]), en los que se incluyen datos españoles. La figura presenta la prevalencia de ADN viral en casos y controles, la estimación del riesgo relativo de carcinoma escamoso y el intervalo de confianza (IC). El riesgo global de cáncer de cuello uterino asociado a la detección del VPH en células cervicales fue de 91,4 (IC del 95%, 71,2-117,4). Los datos fueron muy consistentes a través de todos los estudios. Datos similares con un riesgo de 81,3 (IC del 95%, 42-157,1) se observaron para los tumores de cuello uterino con histología de adenocarcinoma<sup>12,13</sup>.

En la figura 3 se presenta el riesgo estimado para los tipos virales más frecuentes en los tumores cervicales<sup>12</sup>. El riesgo para los VPH tipo 16 y 18 es extraordinariamente elevado. Los riesgos estimados para los restantes tipos virales de alto riesgo no difieren significativamente del riesgo estimado para el VPH 16. Esta observación sugiere que el pronóstico de una infección persistente por cualquiera de estos tipos es equivalente y sustenta la

TABLA 1. Estimación del número de tumores asociados a las infecciones por el VPH en la población mundial

Localización	Número de casos	Fracción atribuible al VPH (%)	Número de casos atribuibles	Proporción sobre todos los cánceres (%)
Cuello uterino	492.800	100	492.800	4,5
Pene	26.300	40	10.520	0,1
Vulva y vagina	40.000	40	16.000	0,2
Ano	30.400	90	27.360	0,2
Cavidad oral	274.100	3	8.223	0,1
Orofaringe	52.100	12	6.252	0,1
Todas las localizaciones	10.843.600		561.155	5,2

VPH: virus del papiloma humano.  
Modificada de Parkin<sup>8</sup>.

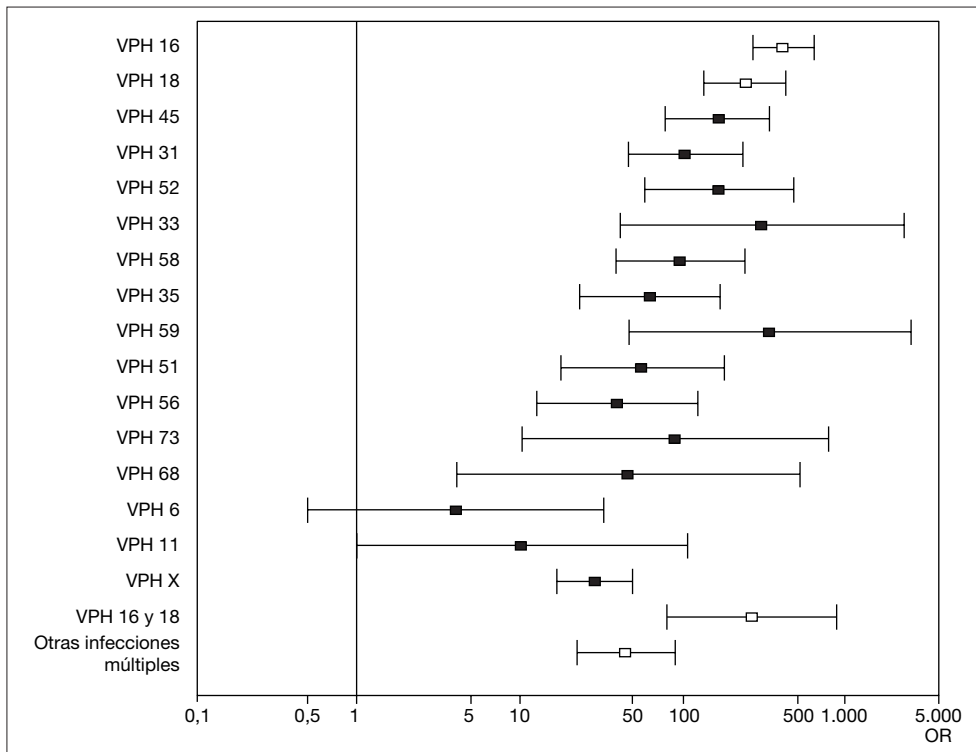


**Figura 2.** Prevalencia de ADN viral en casos de carcinoma escamoso cervical y en controles y estimación del riesgo relativo (RR). IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio. Modificada de Muñoz et al<sup>12</sup>.

propuesta de realizar pruebas de detección del VPH con un conjunto de sondas de alto riesgo en programas de cribado primario. La tecnología que propone cócteles de tipos virales de alto riesgo basada en la captura de híbridos entre ADN y ARN de VPH marcado (HC2) es, hasta el año 2006, la única que ha realizado validaciones clínicas y que ha sido reconocida por la Administración de

Alimentos y Drogas (Food and Drug Administration [FDA]) de Estados Unidos.

Las observaciones recientes de un potencial de progresión superior para las infecciones persistentes por los VPH 16/18 podrían llevar a la recomendación de realizar pruebas de tipo específico para el seguimiento de pacientes con diagnósticos de VPH positivos<sup>6</sup>.



**Figura 3.** Estimación del riesgo relativo para los genotipos virales más frecuentes en el carcinoma invasivo de cuello uterino. OR: odds ratio. Modificada de Muñoz et al<sup>12</sup>.

## Cofactores del virus del papiloma humano en la carcinogénesis cervical

La infección persistente por VPH oncogénicos es el primer requisito para la carcinogénesis cervical, aunque otros cofactores (ambientales o congénitos) pueden modular la persistencia y la progresión neoplásica. Entre los conocidos, cabe citar los siguientes: *a)* las deficiencias inmunitarias adquiridas (infección por el VIH, tratamientos inmunosupresores en receptores de trasplantes) o congénitas (respuestas inmunológicas anormales, tipos antígenos leucocitos humanos (HLA), polimorfismos en p53 y otros no documentados); *b)* factores hormonales endógenos (hormonas esteroideas) o exógenos (anticoncepción oral); *c)* otras infecciones de transmisión sexual; *d)* consumo de tabaco, y *e)* quizás algunos componentes de la dieta.

Las asociaciones entre cofactores ambientales y cáncer cervical requieren análisis restringidos a mujeres portadoras de ADN del VPH. Este tipo de análisis tiene en cuenta el carácter de factor necesario para la carcinogénesis cervical del VPH y, por tanto, preestablece este criterio<sup>13,14</sup>.

Las asociaciones del cáncer cervical con una alta paridad (más de 5 embarazos a término) y el consumo prolongado de anticonceptivos orales (5 años o más) sugieren una interacción positiva entre el VPH y los esteroides<sup>15-18</sup>.

La asociación del consumo de tabaco con el cáncer de cuello uterino en mujeres VPH positivas es biológicamente plausible, en la medida en que las sustancias carcinogénicas presentes en el tabaco se han aislado de forma consistente en la mucosa cervical. La dinámica de la interacción entre el consumo de tabaco y el ciclo vital del VPH es poco conocida<sup>19</sup>. La evidencia epidemiológica, acumulada hasta la fecha a partir de estudios de casos y controles y de un metaanálisis de la literatura médica, indica, de forma consistente, que el consumo de tabaco es un cofactor que interviene en la carcinogénesis cervical de células escamosas, aunque no en el adenocarcinoma de cérvix<sup>20,21</sup>.

Otros cofactores identificados en varios estudios que pueden modular el riesgo de progresión durante la carcinogénesis cervical por VPH son la coinfección con otros agentes de transmisión sexual, como el VIH, el virus de herpes simple 2 (HSV2) y la *Chlamydia trachomatis*<sup>16</sup>. La evidencia disponible hasta la fecha a favor de una asociación entre la dieta, el estado nutricional y la carcinogénesis cervical por el VPH todavía no es convincente, aunque hay cierto respaldo para la hipótesis de que los nutrientes antioxidantes podrían desempeñar un papel protector<sup>22,23</sup>.

## El papel del virus del papiloma humano en la etiología de otros cánceres

La tecnología para detectar marcadores de exposición al VPH y la descripción de nuevas familias del VPH han permitido estudiar la presencia viral en muestras de tejido neoplásico de localizaciones múltiples. Para algunas de estas localizaciones se han completado algunos estudios de casos y controles. La presencia de ADN de los tipos fuertemente asociados al desarrollo del cáncer de cuello uterino se estima en cifras superiores al 85% en los tumores del canal anal<sup>24</sup>. Esta localización anatómica incluye una región de transición epitelial semejante a la observa-

da en el cuello uterino. Algunas comparaciones basadas en registros de tumores han estimado que la incidencia del cáncer de canal anal en varones homosexuales es semejante a la incidencia estimada para el cáncer de cuello uterino en poblaciones de mujeres no protegidas por programas de cribado establecidos.

Los cánceres de vulva parecen responder a dos modelos etiológicos. El cáncer de vulva en la mujer menor de 50 años estaría etiológicamente ligado al VPH, presentaría morfología basaloide o verrucosa, cursaría con lesiones coexistentes de neoplasia vulvar intraepitelial (VIN) de alto grado y presentaría los factores de riesgo epidemiológicos característicos del cáncer cervical (promiscuidad sexual, inicio de relaciones sexuales en edades tempranas, antecedentes de otras enfermedades de transmisión sexual y antecedentes de citología anormal). El cáncer de vulva en la mujer mayor de 50 años sería, en una proporción importante, independiente de la infección viral, estaría asociado a mutaciones de p53 y cursaría sin coexistencia de lesiones VIN. La histología de estos casos correspondería predominantemente al carcinoma escamoso queratinizante. Asimismo, la fracción de casos de cáncer de vulva atribuible al VPH estaría entre un 30 y un 70% de los casos, con estimaciones recientes del 40-50%<sup>8,25</sup>.

El cáncer de pene muestra marcadores virales en un 70-80% de los casos y el cáncer de vagina en un 40-50%. Estas estimaciones están, en general, basadas en estudios con pocos casos, con tecnología de detección viral variable y con mayor frecuencia en ausencia de controles adecuados.

El VPH está también implicado en la etiología de una fracción (un 10-15%) de los casos de cáncer de cavidad oral y de orofaringe. La evidencia es cada vez más sólida con respecto a la implicación viral que estaría predominantemente focalizada en los tumores de la amígdala y del anillo de Waldeyer de la orofaringe y con poca implicación en los tumores escamosos del resto de la cavidad oral<sup>16</sup>.

## Vacunas frente al virus del papiloma humano

Tal y como se ha detallado, la infección por el VPH es una enfermedad de transmisión sexual muy común en la población sexualmente activa. Asimismo, aunque la mayoría de infecciones conllevan un curso benigno y se resuelven espontáneamente, la infección persistente por ciertos genotipos del VPH está asociada causalmente con el desarrollo del cáncer de cuello uterino y de una fracción variable de otros cánceres anogenitales y de la cavidad oral. De los más de 30 genotipos del VPH que infectan la mucosa anogenital, los tipos virales 16 y 18 son responsables de aproximadamente el 70% de los cánceres de cuello uterino a nivel mundial, y los tipos 6 y 11 del 90% de las verrugas anogenitales. Por tanto, la existencia de una vacuna que prevenga la infección persistente por los genotipos más comunes podría reducir sustancialmente la morbimortalidad y los costes sanitarios asociados al cáncer de cérvix, sus lesiones precursoras y las verrugas genitales.

## Las *virus like particles* o partículas similares al virus del papiloma humano

La inmunogenicidad de los VPH implica la presentación al sistema inmunitario de epítopes conformacionales de

las cápsides virales compuestas por la proteína L1. Mediante el uso de sistemas de expresión celulares o microbianos se han podido sintetizar cápsides virales vacías del VPH —denominadas *virus-like particles* (VLP) o partículas similares al VPH—, formadas a partir de proteínas L1 autoensambladas. Estas VLP expuestas al sistema inmunitario han demostrado su capacidad de inducir títulos elevados de anticuerpos neutralizantes en modelos animales y también en humanos.

### Inmunogenicidad y eficacia

Actualmente hay 2 vacunas profilácticas contra el VPH en fase de comercialización (tabla 2). Los ensayos clínicos en fases II y III con estas vacunas de VLP de L1 —la vacuna bivalente con VLP de VPH 16/18<sup>26-28</sup> y la vacuna tetravalente con VLP de VPH 6/11/16/18<sup>29-34</sup>— incluyen ya un período de seguimiento de 5-6 años y varias decenas de miles de mujeres vacunadas.

En las figuras 4 y 5 se presentan los datos de inmunogenicidad para las vacunas bivalente y tetravalente, respectivamente. En las tablas 3 (vacuna bivalente) y 4 (vacuna tetravalente) se resumen los datos de eficacia acumulados para la prevención de la infección incidente o persistente por los tipos virales incluidos en las vacunas, y para la prevención de lesiones neoplásicas cervica-

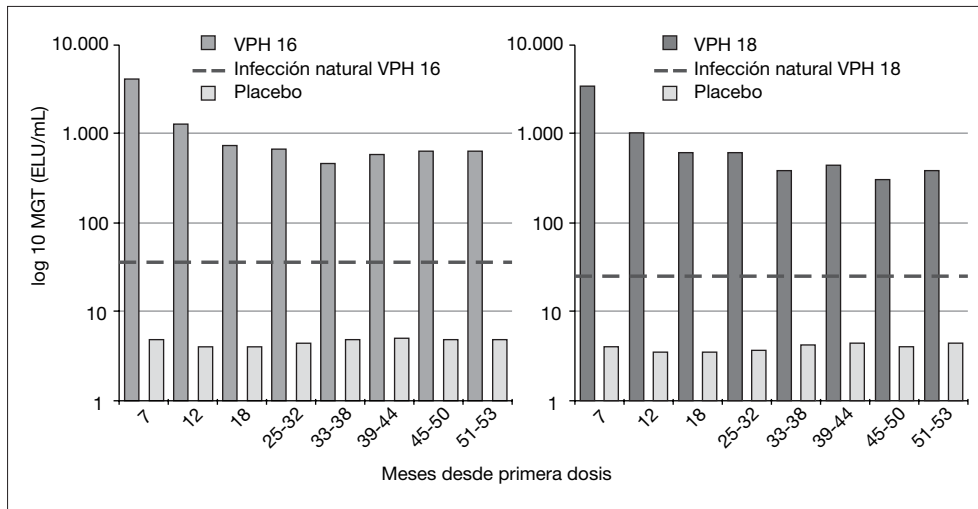
les relacionadas con los VPH 16/18. Para la vacuna tetravalente se resume también la eficacia clínica de la vacuna en la prevención de verrugas genitales y de lesiones neoplásicas vulvares y vaginales confirmadas histológicamente.

Estos ensayos demuestran que ambas vacunas son inmunogénicas y altamente eficaces en la prevención, no sólo de la infección cervical persistente por los tipos virales incluidos en la vacuna, sino también en la prevención de la neoplasia intraepitelial cervical (CIN) 2/3 y del adenocarcinoma in situ, considerados como precursores inmediatos y necesarios del carcinoma y del adenocarcinoma invasivo de cuello uterino. La estimación global de la eficacia para la prevención de estas lesiones precancerosas de ambas vacunas oscila entre el 90 y el 100%. Se han alcanzado por lo tanto las metas que establecieron autoridades sanitarias, como la Organización Mundial de la Salud (OMS) o la FDA de Estados Unidos para poder confirmar la protección contra el cáncer de cuello uterino de estas vacunas, basadas en la protección frente al desarrollo de CIN 2/3 confirmada por biopsia. Los resultados de la vacuna tetravalente sugieren que estas vacunas son también altamente eficaces para la prevención de las verrugas genitales o condilomas y de las neoplasias avanzadas vulvares y vaginales<sup>33,34</sup>.

TABLA 2. Características principales de la vacuna bivalente de VLP de VPH 16/18 y de la vacuna tetravalente de VLP de VPH 6/11/16/18

Características	Vacuna	
	Bivalente	Tetravalente
Laboratorio	GlaxoSmithKline	Merck Research Laboratories
Nombre comercial	Cervarix®	Gardasil®
Principio activo	VLP: 16, 18 (20, 20 µg)	VLP: 16, 18, 6, 11 (20, 40, 40, 20 µg)
Sistema de expresión de la proteína L1 de VPH	Baculovirus	Saccharomyces cerevisiae
Adyuvante	AS04 (500 µg Al (OH) <sub>3</sub> y 50 µg de MPL)	225 µg Al (PO <sub>4</sub> )
Pauta de vacunación	0, 1, 6 meses	0, 2, 6 meses
Volumen total de la dosis	0,5 ml	0,5 ml
Vía de administración	Intramuscular	Intramuscular
Indicaciones preventivas	Infección por el VPH 16/18 ASCUS, CIN, CIS, AIS Cáncer de cérvix	Infección por VPH 6/11/16/18 ASCUS, CIN, CIS, AIS Cáncer de cérvix Cáncer vulvar, vaginal y lesiones precursoras Condilomas/verrugas genitales
Otras posibles indicaciones preventivas	Cáncer anal, vulvar, vaginal y lesiones precursoras	Cáncer anal y lesiones precursoras Papilomatosis laríngea juvenil recurrente
Estado actual de implementación (septiembre de 2007)	Aprobada por la Agencia de Medicamentos de Australia (Therapeutic Goods Administration) y la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products [EMEA])	Aprobada por la Administración de Alimentos y Drogas (Food and Drug Administration [FDA]) de Estados Unidos, la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products [EMEA]) y comercializada en más de 70 países

AIS: adenocarcinoma in situ; ASCUS: lesiones citológicas cervicales de naturaleza incierta; CIN: neoplasia intraepitelial cervical; CIS: carcinoma in situ; MPL: 3-deacylated monophosphoryl lipid A; VLP: *virus like particles* o partículas similares; VHP: virus del papiloma humano.

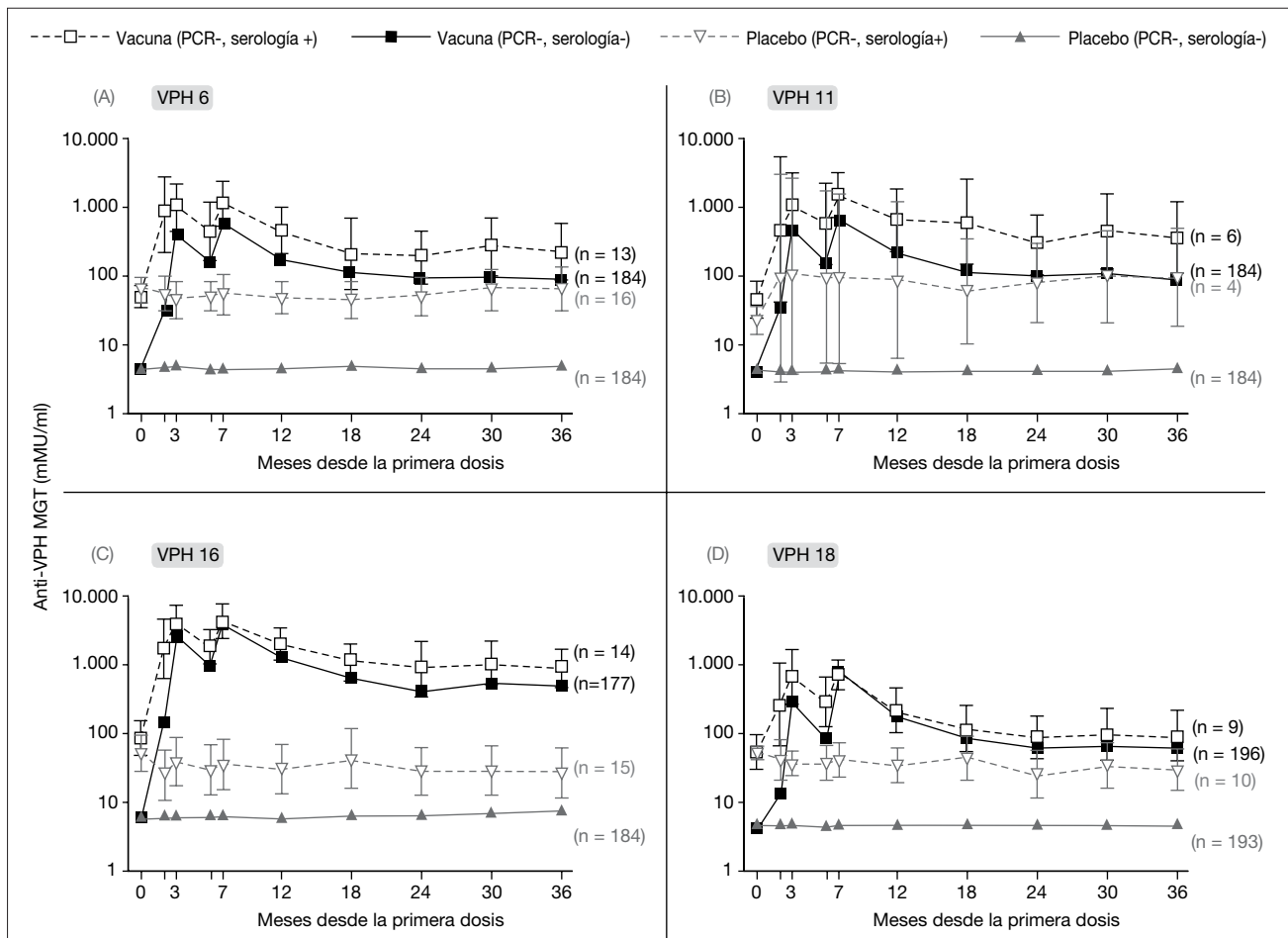


**Figura 4.** Vacuna bivalente 16/18. Medias geométricas de títulos (MGT) de anticuerpos frente a los virus del papiloma humano (VPH) 16 y VPH 18 en el grupo vacunado y en el grupo placebo transcurridos hasta 53 meses de la administración de la primera dosis. Adaptado de Harper et al<sup>27</sup>.

**Seguridad**

Tanto la vacuna bivalente como la tetravalente han resultado, en general, muy seguras y bien toleradas. En el ensayo de eficacia de la vacuna bivalente no se observó ningún evento adverso significativo (EAS) relacionado con

la administración de la vacuna en ninguno de los 2 grupos. El grupo vacunado reportó más síntomas locales (dolor, hinchazón y enrojecimiento) en el punto de inyección que el grupo placebo (el 94 frente al 88%;  $p < 0,001$ ), pero estos síntomas fueron en general leves y de corta duración.



**Figura 5.** Vacuna tetravalente 6/11/16/18. Medias geométricas de títulos (MGT) de anticuerpos frente a los 6, 11 16 y 18 en el grupo vacunado y grupos control, transcurridos hasta 36 meses de la administración de la primera dosis. Modificada de Villa et al<sup>35</sup>.



TABLA 3. Vacuna bivalente VPH 16/18. Análisis de eficacia para la prevención de infecciones y lesiones cervicales asociadas a los VPH16/18

Evento preventivo de interés por VPH 16/18	Media de seguimiento (meses)	Número de mujeres en grupos vacuna/ placebo	Casos con evento en grupos vacuna/ placebo	Eficacia (IC del 95%)	Fuente
Infección persistente (6 meses)	47	481/470	2/34	94% (78-99)	27
Infección persistente (6 meses)*	15	6.344/6.402	38/193	80% (70-87)	28
Infección persistente (12 meses)	47	481/470	1/16	94% (61-100)	27
Infección persistente (12 meses)*	15	3.386/3.437	11/46	76% (48-90)	28
ASCUS/SIL	47	505/497	2/44	96% (84-100)	27
LSIL/HSIL	47	505/497	2/26	93% (71-99)	27
CIN 1/2/3	47	481/470	0/8	100% (42-100)	27
CIN 1/2/3*	15	7.788/7.838	3/28	89% (59-98,5)	28
CIN 2/3	47	481/470	0/5	100% (< 0-100)	27
CIN 2/3*	15	7.788/7.838	2/21	90% (53-99)	28

ASCUS: lesión citológica cervical de naturaleza incierta; CIN: neoplasia cervical intraepitelial; HSIL: lesión escamosa intraepitelial de alto grado; IC: intervalo de confianza; LSIL: lesión escamosa infraepitelial de bajo grado; VPH: virus del papiloma humano.

Todos los análisis fueron por intención de tratar.

\*Las mujeres incluidas en el análisis recibieron al menos una dosis de vacuna/placebo y eran negativas para el VPH tipos 16 y 18, por ADN en células cervicales exfoliadas y por anticuerpos en suero en el día 0. Las mujeres podían estar infectadas por otros tipos del VPH oncogénicos o tener lesiones citológicas de bajo grado en el día 0.

Los síntomas generales más frecuentes observados en el grupo vacunado y placebo fueron, respectivamente: cefalea (el 62 frente al 61%), fatiga (el 58 frente al 54%), sintomatología gastrointestinal (el 34 frente al 32%), picor cutáneo (el 25 frente al 20%), fiebre (el 17 frente al 14%) y erupción cutánea (el 11 frente al 10%). Ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa. Tres mujeres del grupo placebo abandonaron el estudio por eventos adversos no significativos (EANS) y una mujer del grupo vacunado se retiró del estudio debido a un EAS (aborto espontáneo) no relacionado con la vacuna<sup>26</sup>.

En el ensayo de la vacuna tetravalente los efectos adversos en el punto de inyección fueron también más frecuentes en el grupo vacunado que en el grupo placebo (el 86 frente al 77%). El síntoma local más común fue el dolor local. El mismo porcentaje de mujeres en los 2 grupos (un 69%) desarrolló efectos adversos sistémicos, pero en el grupo de vacunadas el porcentaje de efectos adversos sistémicos relacionados con la vacuna fue ligeramente superior al del grupo placebo (el 38 frente al 33%). El síntoma sistémico más común fue la cefalea. La inmensa mayoría de los eventos adversos (94%) fueron de intensidad leve o moderada. Sólo una mujer del grupo placebo abandonó el estudio por una hipoestesia que se consideró no relacionada con la administración del placebo. Cuatro mujeres tuvieron EAS (2 [1%] en el grupo placebo y 2 [1%] en el grupo vacuna), pero ninguno de estos eventos adversos estuvo relacionado con la administración de la vacuna o del placebo<sup>29</sup>.

La seguridad a mayor plazo derivada reportada por los ensayos clínicos en fase III confirma el buen perfil de seguridad de ambas vacunas<sup>28,33,34</sup>.

### Inmunogenicidad en niños y niñas

Al ser los VPH virus de transmisión sexual, la población diana prioritaria de los programas de vacunación contra el VPH para conseguir el máximo potencial preventivo debería corresponderse con niñas antes del inicio de sus

primeras relaciones sexuales (a partir de los 9-10 años). Por tanto, es importante conocer el grado e intensidad de la seroconversión inducida por las vacunas VPH en estos grupos de edad.

Recientemente, se han presentado resultados de un ensayo clínico que ha cuantificado la inmunogenicidad (tasas de seroconversión y valores de anticuerpos en sangre) de la vacuna tetravalente de VLP de VPH 6/11/16/18 en 510 niños y 506 niñas de 10-15 años, comparándola con la de un grupo de 513 mujeres de 16-23 años<sup>36</sup>. En el séptimo mes, 1 mes después de la administración de la última dosis, los 3 grupos combinados han reportado tasas globales de seroconversión anti-VPH 6, 11, 16 y 18 del 100, 100, 100 y 99,6%, respectivamente. Las medias geométricas de los títulos de anticuerpos en niñas y niños fueron 1,7-2,7 veces superiores a las observadas en mujeres adultas jóvenes. Las medias de los títulos de anticuerpos observadas en niños fueron 1,07-1,33 veces superiores a las correspondientes a las niñas. La tasa de efectos secundarios adversos fue comparable entre los 3 grupos. Asimismo, la vacuna bivalente ha reportado recientemente resultados similares de inmunogenicidad en niñas de 10-14 años<sup>37</sup>.

Estos resultados apoyan la generalización de los datos de eficacia de ambas vacunas observados en mujeres jóvenes a la población diana prioritaria compuesta por niñas, y quizás niños, de 10-15 años de edad.

### Protección cruzada

Los datos de eficacia sugieren que la vacuna bivalente induce un grado importante de protección cruzada contra la infección incidente por tipos del VPH no incluidos en la vacuna, como los VPH 45 y 31<sup>27,28</sup>. La magnitud de la protección cruzada en un primer estudio fue del 94% para infección incidente por el VPH 45 y del 55% para infección incidente por el VPH 31<sup>27</sup>.

Disponemos de resultados más recientes de la vacuna bivalente que aportan datos de protección cruzada para infección persistente transcurridos 6 y 12 meses para ti-

TABLA 4. Vacuna tetravalente VPH 6/11/16/18. Análisis de eficacia para la prevención de CIN, VIN, VaIN y verrugas genitales por VPH 6/11/16/18

Estudio (tiempo de seguimiento en años)	Evento preventivo de interés por VPH 6/11/16/18	Número de mujeres en grupos vacuna/ placebo	Casos con evento en grupos vacuna/ placebo	Eficacia (IC del 95%)
FUTURE I <sup>33</sup> (3 años)				
	CIN 1	2.241/2.258	0/49	100% (92-100)
	CIN 2	2.241/2.258	0/21	100% (81-100)
	CIN 3	2.241/2.258	0/17	100% (76-100)
	Adenocarcinoma in situ	2.241/2.258	0/6	100% (15-100)
	Total CIN/AIS	2.241/2.258	0/65	100% (94-100)
	Condiloma vulvar	2.261/2.279	0/47	100% (92-100)
	Condiloma vaginal	2.261/2.279	0/6	100% (14-100)
	Total verrugas genitales	2.261/2.279	0/48	100% (92-100)
FUTURE II <sup>31</sup> (3 años)				
	CIN 2	5.305/5.260	0/28	100% (86-100)
	CIN 3	5.305/5.260	1/29	97% (79-100)
	Adenocarcinoma in situ	5.305/5.260	0/1	100% (< 0-100)
	CIN 2/3 por VPH 16	4.559/4.408	1/35	97% (84-100)
	CIN 2/3 por VPH 18	5.055/4.970	0/11	100% (61-100)
	Total CIN2/3 o AIS por VPH16/18	5.305/5.260	1/42	98% (86-100)
Análisis combinado de 4 ensayos <sup>32</sup> (de 2,5 a 3,5 años)				
	CIN 2	8.579/8.550	0/56	100% (93-100)
	CIN 3	8.579/8.550	1/51	98% (89-100)
	Adenocarcinoma in situ	8.579/8.550	0/7	100% (31-100)
	CIN 2/3 por VPH 16	7.455/7.265	1/73	99% (92-100)
	CIN 2/3 por VPH 18	7.450/7.381	0/18	100% (78-100)
	Total CIN 2/3 o AIS por VPH16/18	8.579/8.550	1/85	99% (93-100)
Análisis combinado de 3 ensayos <sup>34</sup> (3 años)				
	VIN 2/3	7.811/7.785	0/8	100% (42-100)
	VaIN 2/3	7.811/7.785	0/7	100% (33-100)
	VIN o VaIN 2/3 por VPH 16	6.687/6.500	0/13	100% (68-100)
	VIN o VaIN 2/3 por VPH 18	7.450/7.381	0/2	100% (<0-100)
	Total VIN o VaIN 2/3	7.811/7.785	0/15	100% (72-100)
	Verrugas genitales externas <sup>30</sup>	7.897/7.899	1/91	99% (94-100)

CIN: neoplasia intraepitelial cervical; IC: intervalo de confianza; VaIN: neoplasia intraepitelial vaginal; VIN: neoplasia intraepitelial vaginal; VPH: virus del papiloma humano.

Todos los análisis son según protocolo e incluyen mujeres que recibieron las 3 dosis de vacuna, no hubo ninguna desviación importante del protocolo y fueron seronegativas para los tipos del VPH incluidos en la vacuna, al menos en el día 1, y negativas para ADN desde el día 1 hasta el mes 7.

pos individuales y globalmente para tipos oncogénicos<sup>28</sup>. La protección cruzada para infección persistente transcurridos 6 meses fue del 60% para el VPH 45 (p = 0,02), del 36% para el VPH 31 (p = 0,02), del 36,5% para el VPH 33 (p = 0,06), del 32% para el VPH 52 (p = 0,01), y del 9% para todos los VPH oncogénicos combinados, excluidos los VPH 16/18 (p = 0,14). La protección cruzada para la infección persistente transcurridos 12 meses fue del 62% para el VPH 45 (p = 0,23), del 11% para el VPH 31 (p = 0,86),

del 45% para el VPH 33 (p = 0,33), del 46,5% para el VPH 52 (p = 0,05), y del 27% para todos los VPH oncogénicos combinados, excluidos los VPH 16/18 (p = 0,02).

En lo referente a la vacuna tetravalente, se ha comunicado también una reactividad cruzada (aumento de títulos medios geométricos IgG totales) inducida por la vacuna en un número limitado de sujetos para los VPH 45, 31, 58 y 52<sup>38</sup> y de neutralización cruzada in vitro para los VPH 31 y 45<sup>39</sup>. En el mes de abril de 2007, Sanofi Pasteur MSD

anunció que los nuevos datos de los estudios clínicos en fase III que han incluido a más de 17.000 mujeres demuestran que la vacuna tetravalente proporciona una protección adicional cruzada contra las lesiones precancerosas y potencialmente precancerosas de cuello de útero, causadas por tipos del VPH adicionales a los que no va directamente dirigida la vacuna. Los tipos adicionales del virus frente a los que la vacuna tetravalente ha demostrado proporcionar beneficios clínicos son responsables de más del 10% de los cánceres de cérvix<sup>40</sup>. En caso de confirmarse estos hallazgos, el potencial preventivo de la vacuna bivalente y/o tetravalente para el cáncer de cuello uterino aumentaría sustancialmente, pasando del 70 al 78-80%.

### Memoria inmunitaria

La duración de la protección conferida por las vacunas es un componente crítico para evaluar la vacunación como medida preventiva de intervención de salud pública. Una de las características importantes para evaluar si una vacuna tiene el potencial de inducir una protección sostenida en el tiempo es la demostración de memoria inmunitaria. Algunas vacunas inducen una inmunidad a largo plazo, otras precisan la administración de dosis de recuerdo. Las vacunas que inducen protección a largo plazo se caracterizan generalmente por la generación de memoria inmunitaria.

La inducción de memoria inmunitaria se ha estudiado recientemente para la vacuna tetravalente<sup>41</sup>. El objetivo de este estudio fue evaluar la duración de la protección tras la administración de la vacuna tetravalente frente a los VPH 6/11/16/18 en un subgrupo compuesto por 241 mujeres participantes en un ensayo en fase IIb aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo. Estas mujeres recibieron las 3 dosis iniciales de la vacuna en los meses 0, 2 y 6, y se efectuaron posteriores visitas de seguimiento adicionales en los meses 54, 60 y 61. En el mes 60 del estudio las mujeres recibieron una cuarta dosis y fueron seguidas un mes adicional para cuantificar los títulos de anticuerpos posteriores a la cuarta dosis. Los resultados indican que la administración de una dosis de recuerdo induce una respuesta anamnésica clásica, alcanzando los valores de anticuerpos observados en el mes después de la administración de las 3 primeras dosis. Estos hallazgos indican que la vacuna tetravalente induce una gran memoria inmunitaria y sugieren que la eficacia de la vacuna tetravalente será duradera.

### Poblaciones diana

Dado que el VPH es un virus de transmisión sexual, la población diana prioritaria de vacunación se correspondería con el grupo de niñas preadolescentes a partir de los 9 años de edad y antes del inicio de sus primeras relaciones sexuales. En este grupo, la eficacia de la vacuna alcanza su máximo potencial preventivo. El segundo grupo prioritario sería el compuesto por mujeres adolescentes y adultas jóvenes con edades de hasta 26 años. La eficacia de la vacuna tanto para este grupo de mujeres como para las mayores de 26 años será probablemente menor, dado que una fracción de éstas habrá estado expuesta a alguno de los VPH incluidos en la vacuna previamente administrada. Los datos de inmunogenicidad y eficacia en varones son aún limitados, pero los resultados de un ensayo clínico con la vacuna tetravalente indican una alta seroconver-

sión en niños y niñas de 10-15 años de edad<sup>36</sup>. Asimismo, la vacuna bivalente ha demostrado una alta inmunogenicidad y seguridad en niñas de 10-14 años de edad<sup>37</sup>. Los modelos matemáticos sugieren que la vacunación de niños y varones adultos sería coste-efectiva sólo cuando la cobertura en mujeres sea limitada (< 50%), pues aumentaría la inmunidad de grupo y disminuiría la circulación del virus en la población, incrementando así el potencial preventivo global.

Los excelentes datos de inmunogenicidad observados en niñas y niños preadolescentes con ambas vacunas refuerzan la justificación de introducir éstas a las niñas antes de su primera exposición al VPH.

### Implicaciones para el cribado cervical

Debido al largo período de incubación que transcurre entre la infección por VPH y el desarrollo del cáncer de cérvix, la reducción del impacto de este cáncer no será una realidad hasta dentro de 25-30 años para las cohortes de niñas/mujeres vacunadas en la actualidad. Asimismo, dado que las vacunas disponibles son tipo-específicas y no protegen frente a todos los tipos del VPH oncogénicos, las cohortes de mujeres vacunadas que tengan acceso a programas de cribado establecidos deberán seguir siendo cribadas durante algunos años. Claramente, si se lleva a cabo la vacunación de preadolescentes y adolescentes, el cribado continuará realizándose prácticamente sin cambios hasta que las generaciones vacunadas alcancen los grupos de edad diana de los programas de cribado. Mientras tanto, se espera detectar a medio plazo, si se implementa un programa de vacunación de amplia cobertura, si es un descenso progresivo y sustancial de las tasas de citologías con resultados anómalos y de lesiones precancerosas con la consecuente disminución del número de colposcopias, biopsias y tratamientos quirúrgicos. En las cohortes vacunadas, parece razonable anticipar que las técnicas y protocolos de cribado se adaptarán para incorporar estrategias de mayor eficacia en las que las pruebas de VPH tipo-específicas parecen constituir una opción lógica que cabría considerar en el futuro.

En poblaciones con programas de cribado limitado o sin programas de cribado, las vacunas contra el VPH pueden representar una nueva oportunidad preventiva. Si se consigue salvar el obstáculo del coste de adquisición de la vacuna y se resuelve la logística relacionada con la vacunación de adolescentes, la vacunación masiva de chicas jóvenes, seguida de protocolos de cribado menos exigentes, puede resultar ser más factible y eficaz que la alternativa tradicional de citología/biopsia/tratamiento. El tiempo y los estudios de vacunación en fase IV clarificarán si será preciso administrar una vacuna de refuerzo en una etapa posterior de la vida. Los datos disponibles de los ensayos clínicos de las vacunas profilácticas ya cubren 5 años de seguimiento e indican de forma consistente una inmunogenicidad y eficacia sostenida en el tiempo.

### Retos para el futuro

La comunidad científica y biomédica es muy optimista en cuanto a que en las próximas décadas se observará una reducción de las tasas de incidencia de cáncer de cuello uterino. En este momento las autoridades sanitarias ya han aprobado el uso de la vacuna tetravalente en más de 70 países y el uso de la vacuna bivalente en Australia. Pró-

ximamente la vacuna bivalente se aprobará también con toda seguridad en Europa y en Estados Unidos. Las autoridades de otros muchos países han emitido una opinión favorable y se espera una inminente amplia aprobación de ambas vacunas a nivel mundial.

A pesar de la disponibilidad y de los buenos resultados de seguridad y eficacia clínica de las vacunas VPH, el reto a partir de ahora será desarrollar estrategias de implementación adecuadas y equitativas que permitan hacerlas asequibles y fáciles de distribuir a todas las niñas preadolescentes, independientemente del grado de desarrollo del país.

En un futuro, es posible que asistamos al desarrollo de nuevos productos vacunales que podrían incorporar un potencial terapéutico añadido, con menor coste, mayor cobertura a otros tipos del VPH y distintos grupos de edad, así como mejores pautas de distribución y administración. Sin embargo, las promesas que nos apunta el futuro no deben retrasar las oportunidades que nos ofrece la situación actual. Las vacunas disponibles, con todas sus complejidades, constituyen un histórico paso adelante hacia la prevención primaria del cáncer del cuello uterino.

## Conclusiones

La identificación de la etiología viral del cáncer de cuello uterino y de los principales elementos de la historia natural y de la carcinogénesis cervical han abierto nuevas opciones para la prevención secundaria y ofrecen, por primera vez en cancerología, opciones de prevención primaria para un cáncer que representa a nivel mundial el primer o segundo tumor más frecuente en mujeres de menos de 45 años. La eficacia de las vacunas VPH en la prevención de la CIN 2/3, la auténtica e inmediata precursora del carcinoma invasivo de cuello de útero, oscila entre el 90 y el 100%. Esta elevada eficacia en la prevención de lesiones precancerosas avanzadas, junto con los datos de seguridad e inmunidad, ofrecen un panorama esperanzador para la prevención y el control del cáncer de cuello de útero en el mundo.

## Bibliografía

- Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55:244-65.
- De Sanjosé S, Díaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:453-9.
- Ferlay F, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase N.º 5. Version 2.0. Lyon: IARC Press; 2004. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr> 2005.
- Bosch FX, De Sanjosé S. Human papillomavirus and cervical cancer: burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;31:3-13.
- Muñoz N, Méndez F, Posso H, Molano M, Van den Brule AJ, Ronderos M, et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis*. 2004;190:2077-87.
- Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1072-9.
- Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Wheeler CM. Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1066-71.
- Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006;118:3030-44.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189:12-9.
- Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003;88:63-73.
- Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:1157-64.
- Muñoz N, Bosch FX, De Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:518-27.
- Castellsagué X, Díaz M, De Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:303-15.
- Castellsagué X, Muñoz N. Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis—role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;20-8.
- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2006;119:1108-24.
- Muñoz N, Castellsagué X, De González AB, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:1-10.
- Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002;359:1085-92.
- Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002;359:1093-101.
- IARC. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2004.
- Appleby P, Beral V, Berrington DG, Colin D, Franceschi S, Goodill A, et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2006;118:1481-95.
- Plummer M, Herrero R, Franceschi S, Meijer CJ, Snijders P, Bosch FX, et al. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes Control*. 2003;14:805-14.
- García-Closas R, Castellsagué X, Bosch X, González CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence. *Int J Cancer*. 2005; 120:381-86.
- Castle PE, Giuliano AR. Genital tract infections, cervical inflammation, and antioxidant nutrients: assessing their roles as human papillomavirus cofactors. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;31:29-34.
- Frisch M, Glimelius B, Van den Brule AJ, Wohlfahrt J, Meijer CJ, Walboomers JM, et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med*. 1997;337:1350-8.
- Trimble CL, Hildesheim A, Brinton LA, Shah KV, Kurman RJ. Heterogeneous etiology of squamous carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol*. 1996;87:59-64.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuid A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:1757-65.
- 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 controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1247-55.
- Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369:2161-70.
- Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol*. 2005;6:271-8.
- Disponible en: <http://www.fda.gov/CBER/label/hpvmr060806LB.pdf> <http://www.fda.gov/CBER/products/hpvmr060806.htm> 2006. Último acceso: 15 de septiembre de 2006.

31. The Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007;356:1915-27.
32. Ault KA. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet.* 2007;369:1861-8.
33. Garland SM, Hernández-Ávila M, Wheeler CM, Pérez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007;356:1928-43.
34. Joura EA, Leodolter S, Hernández-Ávila M, Wheeler CM, Pérez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet.* 2007;369:1693-702.
35. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine.* 2006;24:5571-83.
36. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacchetti 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.
37. Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Poder A, Richardus JH, et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health.* 2007;40:564-71.
38. Villa LL, por el FUTURE II Study Group. Efficacy of a quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) L1 VLP vaccine against external genital disease: combined analysis. Comunicación personal presentada en el congreso EUROGIN, 26 de abril de 2006. Paris, 2007.
39. Smith JF, Brownlow MK, Brown MJ, Esser MT, Ruiz W, Brown DR. Gardasil™ antibodies cross-neutralize pseudovirion infection of vaccine-related HPV types. Comunicación personal presentada en la 23<sup>rd</sup> International Papillomavirus Conference & Clinical Workshop 2006. Praga.
40. New clinical cross protection data submitted to the EMEA for licence update for the Human Papillomavirus vaccine Gardasil 2007. Disponible en: <http://www.spmsd.com>
41. 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.