

Interrogantes en la introducción de la vacuna frente al virus del papiloma humano en los calendarios sistemáticos



José A. Navarro-Alonso, Pedro J. Bernal-González y Jaime J. Pérez-Martín

Servicio de Prevención y Protección de la Salud. Consejería de Sanidad. Región de Murcia. Murcia. España.

El cáncer de cuello de útero constituye un importante problema de salud pública a escala mundial. Por frecuencia es el segundo cáncer en mujeres en todo el mundo, con la mayor incidencia en los países de baja renta de América Latina, del Caribe, del África subsahariana y del sudeste asiático. Además, sus tasas de supervivencia a los 5 años son también peores respecto a las de los países industrializados. Al afectar a mujeres relativamente jóvenes, el impacto social y económico del cáncer cervical es muy considerable.

La infección genital por el virus del papiloma humano (VPH) es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente y desde hace varios años, gracias en gran medida al papel desempeñado por algunos científicos españoles, se conoce que la infección persistente por cualquiera de los 12-15 tipos de papilomavirus de alto riesgo reconocidos como tales es condición necesaria, aunque no suficiente, en el desarrollo del cáncer cervical. De hecho, desde mitad de la década de los años noventa la Internacional Agency for Research on Cancer (IARC) reconoce a los VPH de alto riesgo como agentes carcinógenos humanos. Los tipos de alto riesgo también están implicados, aunque en menor medida, en los cánceres de vagina, vulva, pene, ano, boca y nasofaringe, todos ellos menos frecuentes que el cervical.

En países occidentales son los genotipos 16 y 18 del VPH los más frecuentemente asociados al cáncer cervical, motivo por el que los esfuerzos de investigación y desarrollo se han concentrado en la prevención primaria de la enfermedad causada por esos tipos. Desafortunadamente, no es uniforme la distribución mundial de tipos implicados en el cáncer de cuello de útero, tanto escamoso como adenocarcinoma. Así, mientras que la fracción estimada de cánceres con positividad a estos 2 tipos es del 73-76% en Europa y Norteamérica, desciende al 65-67% en Asia y América del Sur y Central¹.

Habiéndose autorizado muy recientemente la comercialización de una de las 2 vacunas frente al VPH por la autoridad reguladora norteamericana (FDA, Food and Drug Administration) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA), es bastante probable que dispongamos en España de ambos preparados a lo largo de este año.

Llegados a esta situación, corresponde a las autoridades de salud pública analizar si estas vacunas deben introducirse en los calendarios sistemáticos de vacunación españoles. El planteamiento previo debiera ser doble: *a)* ¿la prevalencia de las infecciones genitales por los tipos oncogénicos del

VPH, 16 y 18, y su consecuencia final, las lesiones precancerosas (neoplasia intraepitelial cervical grado III/carcinoma in situ y adenocarcinoma in situ) y cancerosas (carcinoma invasor y adenocarcinoma) justifica su inclusión?, y *b)* ¿los programas de cribado de cáncer en una comunidad son de tal calidad que los hace más efectivos que la vacunación per se, teniendo presente que un cribado de alta calidad podría detectar anomalías citológicas por tipos no vacuinales²?

Aunque nuestro país, por los datos publicados, figura como uno de los de más baja prevalencia de infecciones genitales por tipos oncogénicos³⁻⁵, es alta la incidencia de cánceres cervicales (estimados en alrededor de 2.100 cada año) y de muertes por esa causa (538 en 2004)⁶. Asumiendo, por tanto, que la carga de enfermedad grave por tipos de alto riesgo es relativamente elevada, que los actuales programas de detección precoz no siempre cumplen con las expectativas, que la prevención más eficiente es la primaria y que la vacuna reúne los criterios generales de introducción⁷, los responsables de los programas de vacunación deberían contestar una serie de interrogantes que se plantearán con su uso masivo, algunos de los cuales se exponen a continuación.

Interrogantes

¿Vacunación universal o de riesgo?

Todos los expertos coinciden en que la vacunación dirigida a los grupos de riesgo, definidos por el número de contactos sexuales, es menos efectiva que la vacunación universal debido a: *a)* la mayoría de las infecciones por el VPH aparecen en sujetos de riesgo moderado; *b)* es difícil predecir quién se infectará; *c)* la mayoría de los individuos sexualmente activos se infectarán en algún momento de la vida; *d)* las experiencias de vacunación exclusiva a grupos de riesgo en ocasiones no han sido muy exitosas, al menos en algunos países⁸, y *e)* a priori no se identifican grupos de alto riesgo⁹.

¿Qué vacuna hay que utilizar?

Al disponer de una vacuna que incluye tipos mucosos de bajo riesgo, 6 y 11, responsables de las verrugas anogenitales y de la papilomatosis laríngea recurrente del recién nacido, además de los tipos mucosos de alto riesgo, 16 y 18, y de otra vacuna que incluye sólo estos 2 últimos (tabla 1), una cuestión trascendental es: ¿cuál es realmente el problema de salud pública? Evidentemente, aunque las verrugas anogenitales son relativamente frecuentes y causan morbilidad psicosocial, son el precáncer y el cáncer genital femenino el verdadero problema. Si la efectividad, la inmunogenicidad a largo plazo y la seguridad son muy similares en ambas vacunas, el precio de los antígenos extra de bajo riesgo resultaría decisivo.

Correspondencia: Dr. J.A. Navarro-Alonso.
Servicio de Prevención y Protección de la Salud.
Consejería de Sanidad. Región de Murcia.
Ronda de Levante, 11. 30008 Murcia. España.
Correo electrónico: josea.navarro2@carm.es

Recibido el 8-11-2006; aceptado para su publicación el 17-1-2007.

TABLA 1

Características de las vacunas frente al virus del papiloma humano

	Vacunas	
	Gardasil	Cervarix
Nombre comercial	Gardasil	Cervarix
Fabricante	Sanofi Pasteur MSD	GlaxoSmithKline
Tipos que contiene	6, 11, 16, 18	16, 18
Adyuvante	Sales de aluminio	AS04 (AI + MPL)
Pauta	0, 2 y 6 meses	0, 1 y 6 meses
Contenido	L1 expresado en levadura	L1 expresado en células de insecto vehiculizado en baculovirus
Indicaciones	FDA: mujeres de 9 a 26 años EMEA: 9 a 26 años*	FDA: pendiente EMEA: pendiente

EMEA: Agencia Europea del Medicamento; FDA: Food and Drug Administration. *Según la ficha técnica, el uso de Gardasil debe ceñirse a las recomendaciones oficiales.

¿Edad óptima de vacunación?

Aunque los ensayos clínicos de eficacia hasta ahora publicados han incluido a mujeres sanas de 15 a 25 años, sin historia de anomalías cervicales, la mayoría de ellas seronegativas y negativas a la detección de ADN del VPH por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), lo ideal sería iniciar la vacunación antes del comienzo de las relaciones sexuales, máxime cuando la respuesta inmunitaria es mayor en el grupo de 9 a 15 años que la observada en edades posteriores. Por otra parte, las coberturas que podrían alcanzarse serían superiores a medida que la edad del vacunado fuera inferior. Aun así, conviene remarcar el relativamente escaso número de niñas de 9 a 15 años que han participado en los ensayos de inmunogenicidad realizados hasta ahora¹⁰, aunque están en marcha otros que incluyen a un mayor número de niñas. Hay que subrayar que, tanto por la ausencia de relaciones sexuales como por la dificultad de recogida de muestras, la aprobación de las indicaciones de las vacunas en esas edades tempranas se ha efectuado sobre la base de estudios «puente» de inmunogenicidad (*immunogenicity bridge*), no de eficacia.

Por el contrario, los argumentos en contra de la vacunación en estas edades tempranas serían la duda de si se producirá un «agotamiento» inmunitario (*waning*) con el tiempo, lo que convertiría en susceptibles a mujeres de mayor edad, en quienes, tras una infección incidente, es más probable la persistencia del tipo infectante¹¹, a lo que se añadiría que los beneficios del programa tardarían años en hacerse tangibles si no se hiciera una campaña de «puesta al día» (*catch-up*).

Así pues, la edad óptima de vacunación debiera ser antes del inicio de las relaciones sexuales.

¿Se haría una campaña de «puesta al día» (catch-up)?

A pesar de que el grueso de los ensayos clínicos se ha realizado con mujeres no infectadas (*nave*) por el VPH, la vacuna podría tener utilidad en mujeres sexualmente activas no infectadas, en aquellas que aún no han tenido contactos sexuales, también para evitar infecciones incidentes por un tipo distinto del infectante, más aún si no existe fidelidad a los programas periódicos de cribado^{12,13}. Al menos teóricamente también podría reducir en los previamente infectados la diseminación endógena del virus y la carga infecciosa a terceros neutralizando el virus que sale de una lesión y, en último lugar, podría ser de utilidad en las mujeres que aclararon una infección previa por un tipo para evitar reinfecciones exógenas por ese mismo lugar. Con estos argumentos

el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), en la reunión celebrada el 28 de junio de 2006, recomendó un *catch-up* desde los 13 hasta los 26 años, incluso en mujeres sexualmente activas¹⁴. Recientemente el American College of Obstetricians and Gynecologists también ha recomendado la vacunación de mujeres hasta los 26 años aprovechando cualquier visita al especialista¹⁵. Por motivos logísticos, económicos y de eficiencia, podría estar justificado, a juicio de los autores, un *catch-up* individual desde las propias consultas de ginecología.

En el caso de un catch-up, ¿se haría cribado previo?

No sería coste-efectivo por 2 motivos. En primer lugar, la serología tiene poca sensibilidad debido a que hasta el 50% de las mujeres infectadas no presentan seroconversión, mientras que en otras la seropositivización se retrasa hasta los 18 meses tras la adquisición de la infección¹⁶. Además, la candidata a recibir la vacuna podría presentar una «infección aclarada». A estos motivos habría que añadir el que los resultados no están estandarizados y ña técnica, además de tener una logística compleja, es costosa. En segundo lugar, la detección de ADN del VPH por PCR, además de cara, es complicada desde el punto de vista logístico, no está universalmente disponible y no detecta infecciones ya resueltas o que van a resolverse de forma espontánea por la alta incidencia de infección-aclaramiento en edades tempranas¹⁷. Además, el umbral de detección de los tests comerciales disponibles está ajustado para detectar lesiones displásicas graves más que para detectar infecciones por el VPH^{18,19}.

La prueba de captura de híbridos (DHC, *digene hybrid capture*) es un método que detecta cualitativamente la presencia de paquetes de VPH de riesgo alto o bajo y no está concebida para su utilización en el cribado poblacional²⁰.

¿Se podría utilizar como vacuna terapéutica?

Las vacunas frente al VPH son esencialmente profilácticas (las terapéuticas erradicarían la infección o evitarían el desarrollo o progresión de enfermedad clínica originada por el tipo de VPH contenido en la vacuna con el que estaban infectadas antes de la vacunación: profilaxis postexposición). Por la etiopatogenia de la infección es muy poco probable que la vacuna sea efectiva frente a lesiones CIN 2+ (neoplasia intraepitelial del cuello uterino) debido a la prácticamente nula expresión de los genes tardíos L1 en las células precursoras de los queratinocitos parasitados de las capas basales de la mucosa. Teóricamente, podría tener utilidad terapéutica frente a las displasias leves (CIN 1), por estar asociadas estas lesiones a una expresión de las proteínas estructurales L1 en la superficie mucosa con formación y excreción de neoviriones a la luz del aparato genital. Aun así, tendría que ser muy intensa la respuesta inmunitaria en la superficie para que destruyera el genoma vírico episómico presente en las capas basales¹³. Tampoco parece reducir la eliminación vírica en infecciones preexistentes¹⁷.

De los datos presentados a las autoridades reguladoras se desprende que podría haber una tendencia a proteger frente al desarrollo de CIN 2 y 3 en mujeres con PCR negativa y seropositividad («infección aclarada») originada por el tipo que previamente las infectó, al reducir las posibilidades de reinfección. Del mismo modo, los datos disponibles apuntan a que también puede haber cierta tendencia a la protección en mujeres con PCR positiva y seronegatividad («infecciones precoces») frente al desarrollo de CIN 2 y 3 causada por el mismo tipo. Sí se ha confirmado que no se produce efecto terapéutico alguno frente a las «infecciones crónicas»

(positividad a la PCR y seropositividad)²¹ y también que no hay progresión de lesiones preestablecidas tras la vacunación²².

¿Se precisarán dosis de recuerdo?

Al utilizar las vacunas frente al VPH, una tecnología recombinante similar a la empleada para las de la hepatitis B, desde un principio se pensó que la protección tendría que ser duradera. Actualmente disponemos de una serie de datos que avalan la protección a largo plazo de las vacunas frente a infecciones incidentes y a enfermedad asociada.

Aunque aún no se cuenta con parámetros séricos subrogados de protección clínica, el 100% de las mujeres inmunizadas con la vacuna bivalente continuó siendo seropositivas a ambos tipos con títulos superiores a los de las infectadas de modo natural en el grupo placebo (17 y 14 veces para los tipos 16 y 18, respectivamente), a los 51-53 meses de la vacunación²³, mientras que a los 36 meses de recibir la vacuna tetravalente el 100 y el 76% se mantenían seropositivas para los tipos 16 y 18, y con títulos 18 y 2 veces superiores, respectivamente, respecto del grupo placebo²⁴. Estas respuestas más intensas en la vacunación respecto de la infección natural no son sorprendentes si tenemos en cuenta que esta última no se asocia con viremia y que la replicación, el encapsulamiento y la liberación de los viriones tienen lugar en la superficie de las células epiteliales y, por tanto, muy lejos de las células presentadoras de antígeno y de los macrófagos²⁵.

Se ha comprobado que las mujeres que han presentado seroconversión a la vacunación siguen protegidas durante períodos de 6 meses, a pesar de que la seronegativización se produce 24 meses más tarde¹⁰. Del mismo modo, se han observado respuestas séricas anamnésicas con la vacuna tetravalente a los 2 meses de la primera dosis en mujeres que eran seropositivas tras la infección el día de la vacunación, con títulos de anticuerpos de 12 a 26 veces mayores que los de las mujeres seronegativas antes de recibir la vacuna²⁶. El mismo fenómeno se ha observado con una vacuna monovalente frente al tipo 16²⁷. También con la vacuna tetravalente los revacunados con una dosis 60 meses más tarde mostraron una respuesta indicativa de génesis de memoria inmunológica a los tipos 16 y 18, siendo, además, 83-167 veces superior a la obtenida en los primovacunados con placebo y revacunados con dicha vacuna²⁸.

Por su parte, la vacuna bivalente, formulada con aluminio y MPL (AS04), ha mostrado títulos de anticuerpos por ensayo inmunoanálisis, a los 48 meses de la vacunación²⁹, significativamente mayores para el tipo 18 que una vacuna del mismo laboratorio formulada con hidróxido de aluminio.

En definitiva, hay razones, tanto teóricas como basadas en la evidencia, para ser optimistas respecto de la duración de la protección que confiere la vacuna. La cinética de anticuerpos en humanos, con persistencia de éstos transcurridos más de 48 meses después de la vacunación, es similar a la observada en el modelo animal. En éste persiste la protección tras la vacunación, a pesar de que haya valores bajos de anticuerpos circulantes³⁰.

¿Se puede administrar concomitantemente con otras vacunas del calendario? ¿Y con otros fármacos?

Los datos presentados por la industria farmacéutica a las autoridades reguladoras indican la compatibilidad con la vacuna frente a la hepatitis B, aunque la media geométrica de anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B que se obtuvieron con la administración concomitante con la vacuna tetravalente fueron inferiores a los

observados tras la administración separada de ambas vacunas³¹. Se encuentra en estudio la compatibilidad con la vacuna contra la difteria tipo adulto-tétanos y tos ferina de carga reducida (dTpa) y con la antimeningocócica conjugada tetravalente (A, C, Y, W₁₃₅). Igualmente es compatible su administración con el uso de anticonceptivos orales.

¿Admite flexibilidad el régimen de 3 dosis de vacuna?

En los ensayos clínicos precomercialización, las respuestas inmunitarias son similares al retrasar un mes la segunda dosis y 2 meses la tercera. El ACIP recomienda no reiniciar la serie de vacunación en caso de interrupción de la pauta³², y la EMEA recomienda que las 3 dosis de la serie de vacunación se administren en un período de 12 meses. En caso de que se confirme que la vacuna proporciona memoria inmunológica, las pautas podrán admitir cierta flexibilidad.

¿Protege una pauta incompleta de vacuna?

Desde la óptica de la salud pública, resulta muy conveniente conocer el comportamiento de la vacuna en situaciones no ideales de uso, ya que, una vez introducida en los calendarios sistemáticos, no todos los receptores completarán la pauta y a los intervalos recomendados. En los ensayos realizados con ambas vacunas la efectividad frente a infecciones incidentes y persistentes por tipos contenidos en la vacuna se mantiene por encima del 85% en el grupo de mujeres que recibieron al menos una dosis (por intención de tratar)^{23,24}.

¿Es segura la vacuna?

Hasta la fecha ambas vacunas se han mostrado básicamente seguras. Destacan la alta reactogenicidad local, el dolor y la tumefacción, significativa respecto al aluminio utilizado como placebo, y muy superior a la comunicada para la vacuna contra la hepatitis B. Un dato interesante es que el porcentaje de esas reacciones locales no se incrementa a medida que el vacunado recibe más dosis. Aunque con menor frecuencia, también es de subrayar la cefalea posvacunal con ambas vacunas^{33,34}. En cualquier caso, la reactogenicidad es un factor que debe tenerse en cuenta a la hora de valorar la aceptabilidad de las 3 dosis de vacuna por los preadolescentes.

Con la vacuna tetravalente se comunicaron 5 casos de anomalías congénitas en mujeres que la recibieron en los 30 días anteriores a la fecha estimada de la concepción, mientras que no hubo ninguno en el grupo placebo. Estas anomalías fueron: displasia de cadera, estenosis hipertrófica de píloro, hidronefrosis congénita, megacolon congénito y pie zambo. A este respecto, una comisión de epidemiólogos y de expertos en teratología concluyó que era sumamente improbable una relación causal con la vacuna²¹.

¿Se vacunará a los varones?

Debido a que los genitales externos de los varones no están bañados por secreciones mucosas que contengan moco, como ocurre en el aparato genital femenino, se podría conjeturar que la vacunación del varón sería menos efectiva para evitar las infecciones por el VPH que la de la mujer. No obstante, como el establecimiento de una infección precisa una abrasión cutánea y una exposición de las células de la capa basal epitelial, sería también posible que la trasudación de anticuerpos como resultado de la abrasión fuera suficiente para evitar la instauración de una infección². Del mismo modo, esta abrasión permitiría que las capas basales vascularizadas tuvieran acceso a los anticuerpos sistémicos³³.

Aunque hasta ahora no se han publicado resultados de eficacia protectora en varones con ninguna de las 2 vacunas, sí se dispone de datos de inmunogenicidad, y están en curso, por otra parte, ensayos clínicos en fase III. Con los datos disponibles se ha observado que la respuesta inmunitaria a 3 dosis en niños de 9 a 15 años es mayor que la obtenida en adolescentes y mujeres jóvenes de 16 a 23 años^{21,34}.

Ahora bien, la cuestión clave residiría en si vacunamos al varón para protegerle de las lesiones asociadas al VPH (verrugas genitales y cáncer anogenital) o para aumentar la protección de la mujer mediante la inmunidad comunitaria (esto es, reducido la transmisión a la mujer disminuyendo el número de varones infectados). Por tanto, el punto clave en esta cuestión sería la cuantificación de dicha inmunidad extra para los tipos vacunales de bajo riesgo (coste económico duplicado frente a beneficios adicionales). En relación con el coste, el precio de una serie completa de 3 dosis de vacuna es de 360 dólares, y se estima que en los países europeos el precio al público puede oscilar entre los 300 y los 400 €. Otra cuestión no menos importante consistiría en valorar el planteamiento de vacunación en varones para un problema de salud que es esencialmente femenino, más aún cuando en el varón la mayoría de las infecciones por el VPH son asintomáticas.

Respecto a la inmunidad comunitaria, modelos matemáticos apuntan a que, por lo que se refiere a la incidencia anual de cáncer de cuello uterino por el tipo 16, la vacunación en Finlandia del 90% de los niños y las niñas antes de que comiencen a tener relaciones sexuales, y asumiendo un 100% de efectividad a largo plazo, no aportaría ningún beneficio en los primeros 20 años de implantación del programa de vacunación y el beneficio sería marginal a los 50-80 años respecto de la vacunación exclusiva del 90% de las niñas³⁵. En otro estudio reciente se señala que podría plantearse la vacunación en varones si las coberturas en niñas fueran bajas y hubiera un agotamiento inmunitario con el tiempo (*waning*)³⁶. Abundando en este punto, algunos autores condicionan la vacunación de varones a la efectividad de la vacuna, a la cobertura alcanzada en mujeres y a la heterogeneidad de los contactos sexuales, de modo que con coberturas superiores al 75% en mujeres y con una heterogeneidad moderada en la naturaleza de los contactos sexuales es probable que los beneficios de la vacunación de los varones sean limitados para reducir la mortalidad por cáncer de cuello uterino, y el programa será menos coste-efectivo que la vacunación exclusiva de las mujeres. No obstante, también reconocen que se precisarían más análisis para refinar la estimación de los beneficios directos de la vacunación para el varón en lo referente al cáncer anal y a las verrugas genitales³⁷.

En aras de conseguir una mayor reducción de la prevalencia de la infección por el VPH en mujeres, un editorial reciente³⁸ se hace eco de otros modelos matemáticos³⁹ y aboga por la inclusión de los varones en los programas sistemáticos de inmunización. Es más, aconseja que, mientras que no se disponga de más datos de ensayos clínicos en varones que permitan la inmunización de adolescentes de ambos sexos, los países de la Unión Europea deberían vacunar obligatoriamente a las niñas de 11-12 años.

Ya que la carga de enfermedad por VPH es mucho mayor en mujeres, la decisión última de vacunar sólo a éstas o a ambos sexos se basaría en gran medida en si alcanzar una alta cobertura de vacunación en mujeres sería más o menos efectiva que una estrategia de vacunación de ambos sexos². Las indicaciones de vacunación según la ficha técnica de la vacuna tetravalente difieren según la FDA o la EMEA. La agencia norteamericana la indica en niñas y mujeres de 9 a

26 años⁴⁰, mientras que la europea la indica «para la prevención de las displasias cervicales y vulgares de alto grado, carcinoma cervical y verrugas genitales externas causalmente relacionadas a VPH tipos 6, 11, 16 y 18»⁴¹.

Por otra parte, podría ser que la logística del programa de vacunación se viera muy simplificada si se vacunara sistemáticamente a escolares de ambos sexos.

¿Cómo se captaría a la población diana?

Debido a que las coberturas actuales de vacunación de pre-adolescentes no superan, en el mejor de los casos, el 85% de la población diana y a que las coberturas de la vacunación frente al VPH debieran alcanzar como mínimo ese porcentaje, deben planificarse estrategias específicas de vacunación escolar o de atención primaria integradas en las plataformas de vacunación ya existentes a esas edades. Entre las estrategias de difusión que podrían desarrollarse tendrían un papel destacado los expertos en comunicación, los expertos en educación para la salud en la escuela y los publicistas. Los mensajes deberían tener muy presente el objetivo de la inmunización: ¿se vacuna frente a una enfermedad de transmisión sexual o para prevenir el cáncer genital femenino en la edad adulta?

La comunicación cobra especial importancia si tenemos en cuenta el desconocimiento de la infección por el VPH y su relación con el cáncer cervical entre los adultos de países occidentales^{42,43}. En una encuesta realizada en EE.UU. a padres de niños de 8 a 12 años, la mayor aceptación de la vacuna se asociaría a: creer en los beneficios para los niños y la sociedad, influencia positiva de los amigos de los padres, influencia del médico de cabecera, percepción de la susceptibilidad a una enfermedad de transmisión sexual, experiencia personal con verrugas genitales y tener una hija en la familia⁴⁴.

Otro aspecto importante consistiría en explicar a los vacunados que, a pesar de haber recibido la vacuna, podrían presentar displasias leves por infección por tipos de bajo riesgo no incluidos en la vacuna, o incluso displasias moderadas-graves por tipos no vacunales de alto riesgo. Este punto sería uno de los que justificarían que no se suprimieran los programas periódicos de cribado del cáncer cervical.

¿Podría haber un refuerzo natural en una exposición posvacunación?

No se dispone de evidencias inequívocas a favor o en contra, pero de los estudios seroepidemiológicos cabría deducir que podría haber refuerzos naturales³³. En cualquier caso, se debe tener presente que hasta la mitad de las mujeres infectadas por el virus no presenta seroconversión¹⁶ y que para que se produjera una respuesta de refuerzo natural sería preciso que la proteína L1 de la cápside del VPH estableciera contacto con las estructuras inmunes de las capas basales de la mucosa, siempre que antes no hubiera sido neutralizada por los anticuerpos específicos posvacunales presentes en el aparato genital.

¿Cambiaría el modelo actual de cribado?

Muy probablemente la vacunación no eliminaría los programas actuales de cribado, ya que: a) la vacuna no incluye todos los tipos de alto riesgo ni se presume que tenga una efectividad poblacional del 100%; b) no es probable que alcance al total de la población a la que va destinada, y c) es improbable que se implante un programa universal de *catch-up*. No obstante, la introducción de la vacuna modificará, probablemente, las técnicas de detección: cribado con test de VPH y selección con Papanicolaou para el tratamiento⁴⁵.

Vacunación en situaciones especiales⁴⁶

1. Mujeres con test de Papanicolaou dudoso o anormal, o con DHC de VPH de alto riesgo positiva. Podría recomendarse la vacunación a sabiendas de que podrían estar infectadas con un tipo de VPH contenido en la vacuna, ya que es poco probable la infección simultánea por los 2 tipos vacunales de alto riesgo (la mayoría de las mujeres con Papanicolaou anormal que formaron parte de los ensayos clínicos precomercialización eran negativas a los tipos 16 y 18 del VPH). También cabría la posibilidad de que no estuvieran infectadas por ningún tipo de alto riesgo de los contenidos en la vacuna. El VPH Sentinel Surveillance Project de los Centers for Disease Control⁴⁷ comunicó que, de las mujeres de 14 a 26 años con citología positiva para células escamosas atípicas de significado incierto y resultados positivos en la DHC II, sólo el 37% estaba infectados por los tipos 16 o 18 del VPH⁴⁷.

En este contexto, aunque la vacuna no contiene virus activo, hay que resaltar que el aclaramiento o la eliminación de la infección por el VPH depende de la propia inmunidad del individuo y no se ve afectado por las posibles reexposiciones debidas a la actividad sexual continuada⁴⁸.

2. Verrugas genitales en el caso de la vacuna tetravalente. Se podría recomendar la vacunación, aunque no tendrá ningún efecto terapéutico sobre ellas, ya que podría proteger frente a tipos vacunales de alto riesgo no adquiridos con anterioridad.

3. Inmunodepresión. Se puede vacunar, al no ser una vacuna viva, aunque la respuesta puede ser inferior a la de los inmunocompetentes.

4. Mujeres lactantes. Las madres que amamantan a sus hijos pueden recibir la vacuna.

5. Vacunación durante el embarazo. El inicio de las series puede diferirse hasta finalizar la gestación. En caso de embarazo, una vez iniciadas la pauta de vacunación, las vacunas restantes de la serie se continuarán después del embarazo. No se adoptará ninguna intervención si se ha recibido una o más dosis de vacuna durante la gestación.

Conclusiones

Al margen de los interrogantes expuestos, algunos ya respondidos, la vacuna frente al VPH está llamada a tener un gran valor desde la perspectiva de la salud pública, teniendo en cuenta que los objetivos de un programa de inmunización dirigido al papilomavirus diferirían según los países fueran de renta baja o alta. Mientras que en los primeros el objetivo sería la prevención del cáncer cervical, en los segundos, con programas de detección consolidados, los objetivos serían reducir el número de mujeres con citologías anormales, y especialmente aquéllas con displasias moderadas y graves, la morbilidad médica y psicológica y los tratamientos⁴⁹. El impacto sería menor en las displasias leves, ya que en ellas están implicados tipos de bajo riesgo. Hay que tener en cuenta, por otra parte, que su inclusión en edades escolares podría beneficiar años más tarde, en la edad adulta, a las mujeres vacunadas que tradicionalmente no participan en los programas de detección precoz de cáncer genital.

Supondrá un arma muy importante para reducir la morbimortalidad por cáncer genital, disminuirá el número de citologías, colposcopias, biopsias y tratamientos, además de la ansiedad y los costes económicos provocados por todas estas situaciones. Es muy probable también que, junto con la utilización a gran escala de técnicas de diagnóstico basadas en ADN, la vacunación sistemática simplifique, no suprima, los protocolos de cribado.

Su utilidad se verá incrementada si se confirma la «protección cruzada» que ha demostrado la vacuna bivalente frente a infecciones incidentes por genotipos no vacunales como el 31 y el 45, o la respuesta inmunitaria frente a éstos y frente al 52 y 58 que ha demostrado la vacuna tetravalente, y si se consiguen vacunas frente a más genotipos de alto riesgo.

Aspectos clave son la implantación de la vacunación antes del inicio de las relaciones sexuales para conseguir una mayor eficacia de la prevención, la consecución de buenas coberturas de vacunación mantenidas en el tiempo, la vigilancia del teórico reemplazo de tipos y la vigilancia de los casos de fracaso vacunal (*breakthrough*), aún no descritos en seguimientos de 5 años.

Por último, un tema pendiente, y muchas veces olvidado, sería hacer llegar la vacuna a los países de renta baja, donde se concentra más del 80% de los casos mundiales de cáncer de cuello uterino y donde las predicciones de la IARC apuntan a que en el año 2010 se desarrollarán 505.000 nuevos casos⁵⁰. El precio, la conservación de la cadena de frío, el esquema de 3 dosis de vacuna, la distinta distribución de tipos de VPH de alto riesgo y el inicio precoz de las relaciones sexuales supondrían graves dificultades para su inclusión.

Muchas de las cuestiones presentadas se despejarán, a buen seguro, cuando haya transcurrido cierto tiempo con el uso poblacional de las vacunas a gran escala.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Muñoz N, Bosch X, Castellsagué X, Díaz M, De Sanjosé S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer*. 2004;111:278-85.
- Hildesheim A, Markowitz L, Hernández Ávila M, Franceschi S. Research needs following initial licensure of virus-like particle HPV vaccines. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:227-32.
- De Sanjosé S, Almirall R, Lloveras B, Font R, Díaz M, Muñoz N, et al. Cervical papillomavirus infection in the female population in Barcelona, Spain. *Sex Transm Dis*. 2003;30:788-93.
- Clifford G, Gallus S, Herrero R, Muñoz, Snijders P, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet*. 2005;366:991-8.
- Del Amo Valero J, González Blázquez C, Losana Baro J. La infección por virus del papiloma humano en poblaciones a alto riesgo de cáncer de cuello uterino en España. En: De San José S, García García A, editores. *Virus del papiloma humano y cáncer: epidemiología y prevención*. Madrid: Sociedad Española de Epidemiología; 2006. p. 73-7.
- Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Mortalidad por cáncer y otras causas. España, año 2004 [consultado 27/09/2006]. Disponible en: <http://193.146.50.130/hdtocs/cancer/mort2004.txt>
- Ponencia de Programas y Registros de Vacunación. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Criterios para fundamentar la modificación de los programas de vacunas. 2004 [consultado 04/08/2006]. Disponible en: <http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/criteriosVacunas.pdf>
- Böttiger M, Forsgren M. Twenty years' experience of rubella vaccination in Sweden: 10 years of selective vaccination (of 12-year-old girls and of women postpartum) and 13 years of a general two-dose vaccination. *Vaccine*. 1997;15:1538-44.
- Muñoz N, Bosch X, Garnett G, Patnick J, Sultan C, Watson M. Preventive vaccination against HPV diseases: policy drivers for maximum European public-health benefit. *HPV Today* 2005 (7):6.
- Barr E. Record of the meeting of the Advisory Committee on Immunization Practices. February 21-22, 2006. Disponible en [consultado 04/08/2006]: Disponible en: http://www.cdc.gov/nip/ACIP/minutes/acip_min_feb06.pdf
- Winer R, Koutsky L. Human papillomavirus through the ages. *J Infect Dis*. 2005;191:1787-9.
- Lowndes C. Vaccines for cervical cancer. *Epidemiol Infect*. 2006;13:1-12.
- Lowy D. The biology of HPV. Record of the meeting of the Advisory Committee on Immunization Practices. February 21-22, 2006 [consultado 05/08/2006]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nip/ACIP/slides/mtg-slides-feb06.htm#HPV>
- Centers for Disease Prevention and Control. Press release. CDC's Advisory Committee recommends human papillomavirus virus vaccination. June 29, 2006 [consultado 10/08/2006]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/od/oc/media/pressrel/r060629.htm> (consultado 10-08-2006)

15. Committee on Adolescent Health Care and the ACOG Working Group on Immunization. Human papillomavirus vaccination. *Obstet Gynecol.* 2006;108:699-705.
16. Carter J, Koutsky L, Hughes J, Kuang Lee S, Kuypers J, Kiviati N, et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis.* 2000;181:1911-9.
17. Mao C, Koutsky L, Ault K, Wheeler C, Brown D, Wiley D, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2006;107:18-27.
18. Cuzick J, Mayrand M, Ronco G, Snidjers P, Wardle J. New dimensions in cervical cancer screening. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:90-7.
19. Stoler M. HPV in screening and triage. HPV testing: if it's not clinically valid it's dangerous. *HPV Today.* 2006 (9):4-5.
20. Burd E. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16:1-17.
21. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee. Briefing document. Presented to VRBPAC on 18-May-2006. Disponible en: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4222B1.pdf>
22. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee. Background Document. Gardasil VPH quadrivalent vaccine. May 18, 2006 VRBPAC Meeting. Disponible en: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4222B3.pdf
23. Harper L, Franco E, Wheeler C, Moscicki A, Romanowski B, Roteli-Martins C, 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 of a randomised control trial. *Lancet.* 2006;367:1247-55.
24. Villa L, Costa R, Petta C, Andrade R, Aulá K, Giuliano A, 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.
25. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 1:16-22.
26. Villa L, Ault K, Giuliano A, Costa R, Petta C, Andrade R, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18. *Vaccine.* 2006;24:5571-83.
27. Poland G, Jacobson R, Koutsky L, Tamms G, Railkar R, Smith J, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a novel vaccine for human papillomavirus 16: a randomized controlled clinical trial. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:601-10.
28. Barr E. ACIP Meeting presentation slides. June 29-30, 2006 [consultado 10/08/2006]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nip/ACIP/slides/mtg-slides-jun06.htm#HPV>
29. Giannini S, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV 16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine.* 2006;24:5937-49.
30. Christensen N, Reed C, Cladel N, Han R, Kreider J. Immunization with virus like particles induces long-term protection of rabbits against challenge with cottontail rabbit papillomavirus. *J Virol.* 1996;70:960-5.
31. European Medicines Agency. European public assessment reports. Gardasil. Scientific discussion [consultado 05/10/2006]. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm>
32. Advisory Committee on Immunization Practices. June 2006 ACIP Meeting presentation slides. VPH vaccine. VFC resolution [consultado 10/08/2006]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nip/ACIP/slides/jun06/HPV-7-calugar.pdf>
33. Stanley M, Lowy D, Frazer I. Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:106-13.
34. Block S, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacchetti K, Merchant C, et al. Comparison of the immunogenicity 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.
35. Barnabas R, Laukkanen P, Koskela P, Kontula O, Lehtinen M, Garnett G. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analysis. *PLoS Medicine.* 2006;3:e138.
36. Taira A, Neukermans C, Sanders G. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:1915-23.
37. Goldie S. Decision science in medicine and public health. *HPV Today.* 2006 (9):1-4.
38. Should VPH vaccines be mandatory for all adolescents? [editorial]. *Lancet.* 2006;368:1212.
39. Hughes J, Garnett G, Koutsky L. The theoretical population-level impact of a prophylactic human papilloma virus vaccine. *Epidemiology.* 2002; 13:631-9.
40. Merck & Co., Inc. Gardasil. Prescribing information [consultado 10/09/2006]. Disponible en: http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/g/gardasil/gardasil_pi.pdf
41. European Medicines Agency. European public assessment reports. Gardasil. Product information [consultado 05/10/2006]. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm>
42. Waller J, McCaffery K, Forrest S, Szarewski A, Cadman L, Wardle J. Awareness of human papillomavirus among women attending a well woman clinic. *Sex Transm Infect.* 2003;79:320-2.
43. Brabin L, Roberts S, Farzaneh F, Kitchener H. Future acceptance of adolescent human papillomavirus vaccination: a survey of parental attitudes. *Vaccine.* 2006;24:3087-94.
44. Dempsey A, Zimmet G, Davis R, Koutsky L. Factors that are associated with parental acceptance of human papillomavirus vaccines: a randomized intervention study of written information about HPV. *Pediatrics.* 2006;117:1486-93.
45. Franco E, Cuzick J, Hildesheim A, De Sanjosé S. Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:171-7.
46. Markowitz L. ACIP Meeting presentation slides. June 29-30, 2006 [consultado 10/08/2006]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nip/ACIP/slides/jun06/HPV-6-markowitz.pdf>
47. Centers for Disease Control and Prevention. ACIP minutes meeting. June 29-30, 2006 [consultado 10/09/2006]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nip/ACIP/minutes/acip-min-jun06.pdf>
48. Cox T. HPV testing combined with cytology in primary cervical screening. *HPV Today* 2005 (6):4-5.
49. Wright T, Bosch X, Franco E, Cuzick J, Schiller J, Garnett G, et al. HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer; conclusions from a 2006 workshop of international experts. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:251-61.
50. IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 90. Human papillomavirus. Lyon: IARC; 2005.