



**CONSEJO GENERAL
DE COLEGIOS OFICIALES
DE FARMACÉUTICOS**

Punto Farmacológico nº 47

Vacuna

papilomavirus

VACUNA PAPILOMAVIRUS (TIPOS HUMANOS 6, 11, 16, 18)

GARDASIL^â (Sanofi Pasteur Merck Sharp Dohme)

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y CÁNCER CERVICAL

El virus del papiloma humano (VPH) es en realidad un grupo viral que infecta de fundamentalmente a células epiteliales humanas. De hecho, el ADN del VPH se detecta en el 99,7 % de los cánceres cervicales y las mujeres infectadas tienen un riesgo de padecer este cáncer entre 50 y más de 150 veces mayor que el de las no infectadas, hasta el punto de actualmente se acepta que el cáncer de cérvix es una enfermedad de transmisión sexual. No se conoce ninguna otra asociación más fuerte entre una infección vírica y un cáncer humano que la que se da entre la infección cervical por el VPH y el cáncer de cérvix uterino.

Se estima que la prevalencia de VPH cervical en la población general española oscila entre el 3 y el 6%, siendo una de las más bajas de Europa, tal como sucede con la incidencia de cáncer de cérvix en España, que es también una de las más bajas del mundo. En este sentido, la tasa anual de incidencia ajustada del cáncer de cérvix en España, excluido el carcinoma *in situ*, es del 7,2 por 100.000 mujeres y la tasa de mortalidad del 2,7 por 100.000 mujeres/año. Se estima que en España se diagnostican alrededor de 2.000 nuevos casos de cáncer invasor de cérvix al año, de los cuales menos de la mitad morirán por esta causa. La prevalencia actual en España se estima en unos 40.000 casos.

En España, los tumores genitales representan una proporción relativamente baja de los tumores femeninos, en torno al 16% y ello debido en buena parte a la baja incidencia del cáncer cervical. El primer lugar lo ocupa el cáncer de endometrio (6.7% de los tumores genitales), seguido del cáncer de ovario (4.7%) y del cáncer de cuello uterino (4.5%). Por su parte, el cáncer cervical presenta, como se ha indicado, una baja incidencia.

En Estados Unidos la prevalencia de infección por VPH estimada en una población de estudiantes en Estados Unidos, en la edad de mayor actividad sexual, es del 40% con una tasa de infección anual del 10-15%. Sin embargo, en mujeres mayores de 30 años, la prevalencia se reduce al 5-10%.

Sin embargo, a nivel mundial, el cáncer de cérvix uterino es el segundo cáncer más frecuente, sobre todo en los países subdesarrollados, donde supone el 80% de los casos de tumores genitales. Cada año, se diagnostican más de medio millón de nuevos casos, produciéndose cerca de 300.000 muertes, hasta el punto de que representa la segunda causa de muertes por cáncer en mujeres a escala mundial.

El hecho de que se hayan generalizado los programas de cribado o escrutinio para detectar lesiones cervicales precancerosas, como parte de los análisis ginecológicos sistemáticos, ha llevado a notable descenso de la incidencia de este tipo de cáncer en las mujeres de los países desarrollados. Precisamente, la ausencia de estos mismos programas en los países pobres, juntamente con la elevada prevalencia de la infección por VHP, son los motivos más importantes que justifican el gran número de muertes que este cáncer causa en las mujeres jóvenes de los países en vías de desarrollo.

Los VPH pertenecen al género *Papillomavirus*, de la familia *Papovaviridae*. Se trata de pequeños virus, cuyo material genético consiste en ADN formando una doble hélice circular con apenas 8.000 pares de bases. Sus genes, llamados "open reading frames" (ORF), pueden clasificarse en dos tipos: genes de expresión temprana o "early" (E1-E8), cuya expresión conduce a la producción de proteínas implicadas en la regulación y replicación viral, y genes de expresión tardía o "late" (L1, L2), que expresan las proteínas que forman la cápside o cubierta viral y permiten su ensamblaje, facilitando la liberación de nuevas partículas virales.

Un aspecto muy relevante que diferencia estos dos grupos de genes del VPH es que mientras los de expresión temprana (E) presentan secuencias muy diferentes para los diferentes tipos de VPH, los genes de expresión tardía (L) muestran notables similitudes entre ellos. Justamente, esta peculiaridad convertirá a estos genes L, especialmente a L1, en la diana principal de la detección de ADN virales por métodos generales o de "consenso", frente a la detección de tipo "específica", que utiliza genes con alta variabilidad, fundamentalmente E6 y E7.

Como cualquier otro virus, los VPH utilizan la maquinaria celular para replicarse; mostrando una notable preferencia por las células epiteliales humanas, donde pueden permanecer en forma latente, o bien aprovechar la diferenciación celular propia del epitelio cervical. De este modo, paralelamente a la maduración del epitelio cervical, los VPHs expresan sus genes de forma secuencial; en primer lugar los genes tempranos (E), en las capas basales y posteriormente, en capas superficiales del epitelio más diferenciado, expresan sus proteínas tardías (L).

Por ahora se han descrito unos 100 tipos y subtipos de VPH. Aproximadamente 60 tienen tropismo por la piel y son los responsables de las **verrugas comunes**. Los 40 restantes infectan las mucosas y son responsables de las **lesiones precancerosas y de los cánceres anogenitales** (serotipos de alto riesgo), así como las **anormalidades cervicales de bajo riesgo, verrugas genitales y papilomas respiratorios** (serotipos de alto riesgo).

En función de su potencial oncogénico se clasifican en tipos de bajo y de alto riesgo, aunque debe tenerse presente que la presencia de ciertos tipos en lesiones cancerosas puede ser debida a una coinfección, sin que ello implique ser los agentes etiológicos causales de la transformación tumoral.

Aunque existe una notable variabilidad poblacional en la prevalencia y relación causa/efecto de los diferentes tipos virales, sin embargo, hoy no se cuestiona la implicación en las patologías de alto grado y carcinomas que tienen los tipos 16 y 18. En este sentido, los tipos 16 y 18 de VPH son responsables de aproximadamente el 70% de todos los cánceres cervicales (60% el 16 y 10-15% el 18), seguidos por los serotipos 45, 31, 33, 51, 52, 58 y 35.

Adicionalmente, el 80-90% de los cánceres anales está también causado por los VPH 16 y 18 y al menos el 40% de los cánceres vulvares están relacionados con los VPH. También existe algún grado de relación de estos con los cánceres de pene, vagina, uretra, boca, faringe y laringe. Por su parte, los tipos de VPH de bajo riesgo oncológico, especialmente el 6 y el 11, son responsables del 90% de las verrugas y condilomas genitales.

La mayoría de las infecciones por VPH son transitorias y de corta duración. La infección por HPV suele ser silente, sin causar síntomas, resolviéndose de forma espontánea y sin consecuencias en un 70 % de los casos en el primer año y un 90% en los dos primeros años. La resolución de la infección parece ofrecer cierto grado de protección frente a re-infecciones por el mismo genotipo viral.

El 10% restante son infecciones persistentes, y son las relacionadas con la inducción de cambios neoplásicos epiteliales, dando lugar a lesiones precancerosas de bajo grado, aunque hay que indicar que pueden regresar espontáneamente hasta en un 60% de los casos. Otras veces progresan hacia lesiones precancerosas de alto grado, algunas de las cuales, de no ser tratadas, conducirán indefectiblemente al cáncer de cérvix. El desarrollo de las lesiones precancerosas requiere en término medio hasta 15 años, mientras que el del cáncer cervical hasta 30 ó 40.

El VPH se transmite predominantemente por vía sexual, aunque se han descrito otras formas alternativas de transmisión (materno-fetal y por material o ropa íntima contaminada). No obstante, las vías de contagio no sexuales son muy infrecuentes. En general, la prevalencia de la infección en la población general disminuye con la edad, lo que está en estrecha relación con su carácter de enfermedad de transmisión sexual (ETS). Por ello, el mayor riesgo de infección por VPH está relacionado con el inicio temprano de las relaciones sexuales, el elevado número de compañeros sexuales a lo largo de la vida, el cambio reciente de compañero sexual, o el contacto sexual con un varón de alto riesgo (con historia sexual promiscua o frecuentes contactos con mujeres que ejercen la prostitución).

Hay datos consistentes que indican que la circuncisión masculina disminuye substancialmente el riesgo de infección por VPH, en tanto que no hay acuerdo unánime sobre la eficacia preventiva el uso sistemático de métodos de barrera, como el preservativo. Y, aunque pueda parecer sorprendente, una pobre higiene genital no se asocia epidemiológicamente con un mayor riesgo de infección por VPH.

El VPH es considerado una condición necesaria, aunque no suficiente, para el desarrollo de cáncer de cérvix. Esto significa que el carcinoma cervical no se desarrollará en ausencia de infección persistente por el VHP y, sin embargo, la gran mayoría de las infecciones por VPH no acabarán en cáncer. Consecuentemente, existen diversos cofactores que son capaces de interaccionar con el VPH, modulando el riesgo de progresión patológica de la infección.

En cualquier caso, parece que el elemento clave para la regresión de la enfermedad por HPV es la actividad del sistema inmune celular. Si éste no funciona correctamente y entra en lo que se llama "permisividad inmunológica", la persistencia del VPH podría conducir a que su ADN se integre establemente dentro del genoma celular, conduciendo a algunos fenómenos relevantes desde el punto de vista de la fisiología de las células epiteliales humanas. Entre ellos, quizás el más relevante sea el bloqueo de los genes que codifican las proteínas **p53** y **Rb**, implicadas en el crecimiento normal y diferenciación celular del epitelio cervical. Ello, junto con la acumulación de una serie de alteraciones genéticas adicionales (clastogénesis), acabaría provocando la malignificación de la célula epitelial cervical.

Cuando una célula epitelial es infectada por un VPH activa un mecanismo de defensa, consistente en una revisión de la secuencia del ADN antes de dividirse. Este proceso ocurre durante una fase del ciclo celular y está dirigido por una serie de proteínas, entre las que destacan precisamente la p53 y la Rb. Así, cuando la célula localiza el ADN viral, intenta reparar el error y si el fragmento de ADN es excesivamente grande como para ser eliminado, ambas proteínas p53 y Rb inducen la apoptosis celular, es decir, la muerte celular programada. Con ello, se detendría la proliferación del VPH y la extensión de su infección.

Por su parte, los VPH de alto riesgo (como el 16 o el 18) se protegen de este mecanismo celular sintetizando unas proteínas que bloquean este sistema de defensa celular, que están codificadas por los genes E6 y E7 y que serán capaces de bloquear a p53 y Rb, respectivamente. Este bloqueo no solo impediría a la célula infectada por el VPH eliminar el ADN viral, sino que también bloquearía la corrección de otros errores intrínsecos del ADN celular, de modo que éste iría acumulando alteraciones genéticas. Además, dado que el proceso de apoptosis también está bloqueado, impidiendo así el "suicidio celular preventivo", la célula acabaría por convertirse en "inmortal" en una

decadencia progresiva, lo que constituye el paradigma de una célula neoplásica.

Como se indicaba anteriormente, existen diversos cofactores de muy diversa naturaleza - virales, genéticos y ambientales - que con colaboradores necesarios para la malignificación de las células epiteliales cervicales por el VPH. Entre los determinantes virales se incluyen el tipo viral, la carga viral, las variantes filogenéticas, y la integración con el DNA celular. Por su parte, entre los cofactores genéticos se incluyen los marcadores de susceptibilidad genética, los factores que regulan la respuesta inmunitaria celular y humoral a la infección por el VPH, HLA, y el p53.

Y entre los principales cofactores de progresión ambientales cabe citar al tabaco, el uso prolongado de contraceptivos orales y una alta paridad. El tabaco tiene una acción moderada multiplicando aproximadamente por 2 el riesgo de progresión neoplásica en la mujer infectada. Asimismo, la utilización prolongada de los anticonceptivos orales y una elevada paridad pueden favorecer la persistencia de VPH y la progresión a neoplasia.

Otros cofactores descritos son las infecciones por *Chlamydia trachomatis* y por virus del herpes de tipo HSV-2, probablemente debido a la cervicitis crónica. La inmunodepresión inherente a la co-infección por VIH es un factor determinante de progresión neoplásica.

La introducción, hace 50 años, de la **citología de Papanicolaou** como técnica de cribado ha producido una importante disminución en las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer cervical en todo el mundo desarrollado y, desde luego, en España. De hecho, sigue siendo considerada por los especialistas el punto de partida en el cribado del cáncer cervical, a pesar de que posee una sensibilidad relativamente baja. Una sensibilidad del 80 % y una especificidad del 99,4% hacen de la citología un método ciertamente imperfecto para la prevención del cáncer cervical. Sin embargo, su bajo coste, su elevada accesibilidad y su facilidad de realización suponen razones no menos importantes para su aplicación sistemática.

Sea como fuere no debe infravalorarse la detección - errónea - de anormalidades celulares que carecen de significación clínica, ya que ello implica la utilización de importantes recursos sanitarios y económicos, amén de los efectos derivados de diagnósticos y tratamientos erróneos. Por ello, se ha calculado que, asumiendo que en el cribado un 5% de las citologías pueden ser anormales (0,5% de lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado *HSIL*; 1,5% lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado *LSIL*; 3% células escamosas atípicas de significado indeterminado, *ASC-US*), en España más de 500.000 mujeres requerirían algún tipo de control adicional (Puig-Tintoré, 2007). Por otro lado, se están describiendo casos de cáncer cervical en mujeres con citología negativa pero positivas para HPV de alto riesgo.

Todo ello parece indicar el potencial interés de métodos preventivos del cáncer de cerviz y, específicamente, de vacunas frente al VPH. Las líneas de investigación en este campo se han centrado en el empleo de la proteína L1, que codifica una de las proteínas de la cápside del virus, y que es susceptible de desencadenar la respuesta inmune. Una proteína que mantiene una gran similitud entre todos los tipos de VPH.

ACCIÓN Y MECANISMO

Se trata de una vacuna para la prevención del carcinoma cervical, displasia cervical de alto grado (CIN 2/3), lesiones displásicas vulvares de alto grado (VIN 2/3) y verrugas genitales externas (*condiloma acuminata*) relacionadas causalmente con los tipos 6, 11, 16 y 18 del virus del papiloma humano.

La vacuna produce la seroconversión para todos y cada uno de los tipos de VPH en más del 99,1% de las mujeres vacunadas, un mes después de la última dosis¹. Los títulos de anticuerpos anti-VPH alcanzados con la vacuna son superiores a los inducidos por la infección previa por VPH. La inmunogenicidad está relacionada con la edad, siendo los títulos mayores en los sujetos menores de 12 años que en los mayores. En este sentido, la titulación media en mujeres de 9 a 15 años es aproximadamente el doble que la obtenida en mujeres de 15 a 26 años. Los títulos de anticuerpos obtenidos en menores de 16 años son similares o ligeramente superiores en hombres que en mujeres. No se ha establecido la duración exacta de la inmunidad de la vacuna.

La vacuna está constituida por una combinación de formas recombinante de la partícula L1 de la cápside de los tipos 6, 11, 16 y 18 del virus del papiloma humano (VPH). Los tipos 16 y 18 están implicados en el 70% aproximadamente de los casos de displasia cervical alto grado, lesiones vulvares de alto grado y carcinomas cervicales en mujeres premenopáusicas. En este sentido, los tipos 16 y 18 de VPH son responsables de aproximadamente el 70% de todos los cánceres cervicales (55% el 16 y 15% el 18).

Asimismo, son responsables de la mayor parte de las lesiones vaginales escamosas de alto grado. La displasia cervical de alto grado es considerada como precursora inmediata del cáncer cervical invasivo, en tanto que las lesiones vulvares de alto grado constituyen un importante factor de riesgo para el desarrollo del cáncer vulvar en mujeres jóvenes premenopáusicas.

Adicionalmente, el 80-90% de los cánceres anales está también causado por los VPH 16 y 18 y al menos el 40% de los cánceres vulvares están relacionados con los VPH. También existe algún grado de relación de estos con los cánceres de pene, vagina, uretra, boca, faringe y laringe.

¹ Se administran tres dosis de vacuna tetravalente, cada una con 20 ng de partículas L1 recombinantes de VPH de tipo 6, 40 ng de tipo 11, 40 ng de tipo 16 y 20 ng de tipo 18. Las dosis se administran secuencialmente a los 0, 2 y 6 meses.

Por su parte, los tipos 6 y 11 del VPH, considerados de bajo riesgo oncológico, son responsables del 90% de las verrugas y condilomas genitales. En conjunto, 6, 11, 16 y 18 son responsables del 35% de los casos de displasia cervical de bajo grado (CIN 1).

La vacuna ejerce su efecto preventivo mediante la inducción de anticuerpos específicos que interfieren con el proceso de transmisión viral, uniéndose y neutralizando al VPH antes de que éste penetre en las células diana epiteliales.

La partícula L1 está normalmente formando complejos de cinco unidades – pentámeros – y es la principal proteína constituyente de la cápside o cubierta viral del VPH y como tal puede mimetizar el comportamiento antigénico del virus completo. La cápside del VPH tiene un tamaño de aproximadamente 60 nm de diámetro, con simetría iscosaédrica, y está formada por el ensamblaje de 72 pentámeros de L1.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas de la vacuna tetravalente frente a VPH han sido adecuadamente contrastadas en clínica mediante diversos ensayos clínicos, de entre los cuales dos tienen la consideración de pivotales, atendiendo a su diseño y volumen de participantes. En total, se dispone de información sobre eficacia de 20.541 mujeres con edades comprendidas entre los 16 y los 26 años, de las cuales 17.622 fueron incluidas en los estudios pivotales reseñados (FUTURE I y FUTURE II). En estos estudios clínicos se empleó la misma dosis y composición vacunal, con idéntica secuencia de administración: 0, 2 y 6 meses.

Las variables primarias de eficacia empleadas fueron parámetros compuestos formados por la incidencia displasia intraepitelial cervical (CIN) grado alto (2 o 3), adenocarcinoma *in situ* o cáncer cervical, o bien una variable compuesta considerando la incidencia de diversos tipos de lesiones genitales externas. En todos los casos, en relación con los tipos de VPH incluidos en la vacuna (6,11, 16 y 18).

El análisis estadístico primario fue realizado por protocolo (PP), considerando exclusivamente aquellas mujeres en las que tras la administración de la tercera dosis vacunal no presentasen infección por VPH. No obstante, también se llevó a cabo un análisis estadístico por intención de tratar (ITT), ajustándolo a la población de mujeres que recibieron al menos una dosis vacunal y con independencia de su estatus infectivo por VPH. Esta población es considerada como más representativa de la población general.

Adicionalmente, se llevaron a cabo estudios de imunogenicidad de la vacuna tanto en mujeres de 16 a 26 años, como en niñas y niños de 9 a 15 años.

El primero de los estudios comentados (FUTURE I) consiste en una valoración de la eficacia de la vacuna para prevenir las enfermedades anogenitales. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doblemente ciego y controlado con placebo, realizado sobre un total de 5.455 mujeres de 16 a 24 años de edad, que fueron sometidas a un seguimiento medio de tres años tras la última dosis de vacuna o placebo.

Los criterios de eficacia utilizados consistieron en dos variables compuestas co-primarias. La primera incluía la incidencia de displasia o **neoplasia intraepitelial cervical** (CIN), adenocarcinoma *in situ* o cáncer cervical, asociados a VPH de tipo 6, 11, 16 o 18. La segunda incluía la incidencia de **lesiones genitales externas** (EGL) y neoplasia intraepitelial vulvar o vaginal.

En el análisis por protocolo – sobre mujeres sin infección por VPH – la incidencia de casos de CIN 2/3 fue del 0% entre las mujeres vacunadas y del 1,64% con placebo, lo que supone una eficacia del 100% para la vacuna. En relación a la incidencia de EGL, los respectivos porcentajes fueron del 0% y 1,76%, lo que supone, también, una eficacia del 100% de la vacuna en este parámetro de eficacia.

Incluyendo la población de mujeres inicialmente infectadas por VPH, según el análisis por intención de tratar, la incidencia de CIN relacionada con los tipos vacunales fue del 2,49% con la vacuna y del 4,33% con el placebo, lo que supone una eficacia vacunal del 42,9%. Los correspondientes valores relativos a las lesiones genitales externas (EGL) fueron del 0,97% con vacuna y del 3,00% con placebo, arrojando una eficacia del 67,8% para la vacuna en esta variable.

Igualmente, analizando según el criterio de intención de tratar a la población total incluyendo a aquellas mujeres con infección prevalente o enfermedad causada por tipos de VPH diferentes a los incluidos en la vacuna, la tasa de eficacia de la vacunación frente a las alteraciones cervicales fue del 20%, y del 34% para las lesiones genitales externas.

El segundo de los ensayos comentados (FUTURE II) estudia la eficacia preventiva de la vacuna sobre las lesiones cervicales de alto grado. Como el anterior, se trata de un estudio aleatorizado, doblemente ciego y controlado con placebo, que fue llevado a cabo contando con 12.167 mujeres entre 15 y 26 años, que fueron sometidas a un seguimiento clínico de tres años.

En este estudio, el criterio principal de eficacia consistió en una variable compuesta, considerando la incidencia de neoplasia intraepitelial cervical (CIN) de grado 2 o 3, adenocarcinoma *in situ* o cáncer cervical, relacionados con los tipos de VPH contemplados en la vacuna.

El análisis por protocolo – considerando solo las mujeres sin infección por VPH – la tasa de CIN de grado 2/3 fue del 0% entre las vacunadas y del 0,4% entre las que recibieron placebo, lo que supone una eficacia preventiva del 100%. Empleando el análisis por intención de tratar – incluyendo también las mujeres infectadas por VPH – la tasa de incidencia de CIN de grado 2 fue del 0,61% entre las vacunadas y del 1,24% con placebo, resultando en una eficacia del 51% para la vacuna. Considerando la incidencia de CIN en grado 3, los correspondientes porcentajes fueron del 0,80% y 1,42%, lo que supone una eficacia vacunal del 44,3%.

Los datos correspondientes a los dos estudios mencionados, junto con otro estudio más pequeño, en fase II, realizado sobre 1.158 mujeres de 16 a 23 años, se fundieron para realizar un análisis conjunto.

El análisis por protocolo mostró que la eficacia de la vacuna en la prevención de neoplasias intraepiteliales cervicales (CIN) de cualquier nivel e inducida por VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18, fue del 95,2%; considerando solo a aquellos casos con CIN grado 1 fue del 93,1% y para el CIN grado 3 y cánceres cervicales no invasivos, fue del 100%. Por su parte, la eficacia mostrada frente al desarrollo de lesiones genitales externas (EGL) fue del 99,1% y del 100% específicamente para las verrugas genitales.

El análisis por intención de tratar, mostró unas tasas de eficacia vacunal del 46,4% para cualquier grado de CIN, del 54,4% para CIN grado 1 y del 33,1% para CIN grado 3 o cáncer *in situ*. La eficacia preventiva de las lesiones genitales externas fue del 70,4% y del 70,1% específicamente para las verrugas genitales.

En cuanto a la seguridad de la vacuna, no se han descrito manifestaciones adversas con una frecuencia diferente a la observada con la administración del placebo, salvo en la aparición de fiebre y dolor/inflamación en el punto de inyección.

ASPECTOS INNOVADORES

Se trata de una vacuna para la prevención del carcinoma cervical, displasia cervical de alto grado (CIN 2/3), lesiones displásicas vulvares de alto grado (VIN 2/3) y verrugas genitales externas (*condiloma acuminata*) relacionadas causalmente con los tipos 6, 11, 16 y 18 del virus del papiloma humano.

La vacuna produce la seroconversión para todos y cada uno de los tipos de VPH en más del 99,1% de las mujeres vacunadas, un mes después de la última de las tres dosis que deben ser administradas.

La vacuna está constituida por una combinación de formas recombinante de la partícula L1 de la cápside de los tipos 6, 11, 16 y 18 del virus del papiloma humano (VPH). Los tipos 16 y 18 están implicados en el 70% approxi-

damente de los casos de displasia cervical alto grado, lesiones vulvares de alto grado y carcinomas cervicales en mujeres premenopáusicas. En este sentido, los tipos 16 y 18 de VPH son responsables de aproximadamente el 70% de todos los cánceres cervicales a escala mundial.

Adicionalmente, el 80-90% de los cánceres anales está también causado por los VPH 16 y 18 y al menos el 40% de los cánceres vulvares están relacionados con los VPH. También existe algún grado de relación de estos con los cánceres de pene, vagina, uretra, boca, faringe y laringe.

Por su parte, los tipos 6 y 11 del VPH, considerados de bajo riesgo oncológico, son responsables del 90% de las verrugas y condilomas genitales. En conjunto, 6, 11, 16 y 18 son responsables del 35% de los casos de displasia cervical de bajo grado (CIN 1).

La eficacia de la vacuna en mujeres no infectadas por VPH en la prevención de neoplasias intraepiteliales cervicales (CIN) de cualquier nivel e inducida por VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18, está por encima del 95% y para el CIN grado 3 y cánceres cervicales no invasivos, es del 100%. Por su parte, la eficacia mostrada frente al desarrollo de lesiones genitales externas (EGL) fue del 99,1% y del 100% específicamente para las verrugas genitales. Todo ello con un amplio margen de seguridad, con reacciones adversas de carácter leve y transitorio.

Sin embargo, al considerar globalmente tanto a las mujeres infectadas previamente por VPH como aquellas que no, las tasas de eficacia vacunal descienden hasta el 33% para CIN grado 3 o cáncer *in situ* y al 70% para las lesiones genitales externas.

Por otro lado, considerando también a aquellas mujeres con infección prevalente o enfermedad causada por tipos de VPH diferentes a los incluidos en la vacuna, la tasa de eficacia de la vacunación frente a las alteraciones cervicales es del 20%, y del 34% para las lesiones genitales externas.

El cáncer de cuello de útero es diagnosticado en España en más de 2.100 mujeres todos los años, produciendo alrededor 600 muertes anuales, lo que supone el 1,7% de todas las defunciones por cáncer en mujeres en España².

También cada año se identifican en España 16.000 casos de lesiones precancerosas en mujeres, que conduce a la mayoría de los casos a intervenciones quirúrgicas costosas y que incapacitan funcionalmente el cuello uterino de dichas pacientes.

Los datos procedentes de los estudios clínicos realizados con la vacuna, con un seguimiento medio de tres años, indican que las lesiones cervicales displá-

² Datos de 2005, Instituto Nacional de Estadística.

sicas de alto grado y las lesiones genitales externas asociadas a los tipos de papilomavirus humano incluidos en la vacuna afectaron a menos del 2% de las mujeres no vacunadas.

La vacuna ha demostrado tener una elevada capacidad inmunogénica (desarrollo de altos títulos de anticuerpos un mes después de la última dosis), dependiente de la edad (las niñas menores de 15 años muestran títulos dobles que las mayores). Los niños muestran títulos iguales o incluso ligeramente superiores.

Globalmente, la eficacia preventiva de la vacuna frente al cáncer cervical supera el 95%, mientras que frente a las lesiones genitales externas está por encima del 99%, siempre que sean inducidos por los tipos incluidos en la vacuna (6, 11, 16 y 18). Sin embargo, la eficacia desciende notablemente cuando la vacuna se administra a mujeres que han sufrido previamente un contagio por VPH, reduciéndose a un 33% la eficacia preventiva frente a cáncer cervical y a un 70% frente a las lesiones genitales externas. Estos porcentajes son aún menores si se incluye a las mujeres previamente infectadas por cualquier tipo de VPH. Por este motivo, es claramente aconsejable la vacunación en niñas menores de 12 años, ya que el VPH se transmite casi exclusivamente por vía sexual, con lo que la probabilidad de contagio previo en este colectivo sería prácticamente nula.

No se conoce la duración de la inmunidad conferida por esta vacuna y si son necesarias dosis de recuerdo, ya que en los ensayos clínicos el seguimiento clínico medio fue de tres años. Por ello, los datos relativos a la reducción de lesiones genitales externas contemplados en los ensayos clínicos definen claramente el efecto de la vacuna sobre esa realidad clínica, aunque previsiblemente los efectos se confirmarán durante los primeros 10 años tras la vacunación.

Pero incluso asumiendo que la inmunidad que genera la vacuna dure toda la vida, si se inmuniza a las niñas de 12 años con la vacuna tetravalente, el efecto sobre la incidencia de cáncer cervical no comenzará a percibirse en términos reales hasta transcurridos 20 años y para alcanzar la máxima reducción se necesitarán más de 50 años. Si la vacunación se administra también a mujeres de 12-24 años, la reducción real del cáncer cervical en estas mujeres podría determinarse más precozmente, a partir de los 10-15 años.

En cualquier caso, el empleo sistemático de la vacuna en niñas menores de 12 años no eximiría de la necesidad de realizar las revisiones ginecológicas habituales, incluyendo la citología de Papanicolaou. Precisamente, gracias a la sistematización de esta sencilla técnica, la prevalencia del VPH en España es de las más bajas de mundo. No obstante, no hay que olvidar que España ha recibido en la última década más de seis millones de inmigrantes, mayoritariamente procedentes de regiones donde la prevalencia del VHP es nota-

blemente más elevada que en España y su situación epidemiológica en esta materia es muy poco conocida.

Por otro lado, no debe olvidarse que la citología es una técnica de cribado del cáncer cervical, no de diagnóstico. Esta prueba identifica un exceso de mujeres que en realidad no tienen lesiones cervicales significativas o que tienen un carácter regresivo, lo que determina la necesidad de confirmación diagnóstica mediante colposcopia y biopsia.

Existe el riesgo de que algunas mujeres puedan llegar a creer erróneamente que esta vacuna las protege frente al cáncer cervical por cualquier tipo de VPH. Esta creencia puede conferir una excesiva seguridad, provocando el abandono de la práctica de las pruebas ginecológicas preventivas convencionales (test de Papanicolaou, etc).

Aunque no se ha planteado por el momento ampliar la vacunación a los niños varones, la vacuna ha mostrado en estos una tasa de seroconversión igual o incluso algo superior a la de las niñas. No parece probable que esta vacunación de niños tuviese una repercusión significativa durante los primeros 30-40 años, pero se ha estimado que aumentaría la tasa de reducción hasta más del 90% a partir de los 60-70 años, al completar el bloqueo epidemiológico de transmisión del VPH.

Es evidente que el impacto de la vacuna debe ser mucho mayor en países donde no existen programas de detección precoz de cáncer cervical. En España, las tasas de infección por el VPH y de cáncer cervical se encuentran entre las más bajas del mundo y los programas de detección precoz del cáncer de cérvix han sido altamente eficaces. Sea como fuere, la vacunación sistemática de niñas menores de 12 años, junto con el mantenimiento – o incluso mejora – del sistema de cribado actual, parece apuntar hacia el principio del fin del cáncer cervical. Ciertamente, esto supone un salto cualitativo en sanidad pública, ya que podríamos estar ante la posible erradicación de un tipo de cáncer.

Por todo ello, ¿quién podría negar el reconocimiento de un nivel alto de innovación a un medicamento que es capaz no ya de curar sino de prevenir, con todas las ventajas diferenciales que ello implica, el 70% de todos los casos – a escala mundial – de un tipo específico de cáncer? Cualquiera medicamento que hiciese eso mismo sobre el cáncer de estómago, el de pulmón o el melanoma maligno, o sobre cualquier enfermedad rara, no cabe duda que sería valorado como un importante avance terapéutico y de salud pública.

En cualquier caso, todavía quedan algunos elementos importantes por resolver, además de los ya comentados. No debe olvidarse que esta vacuna no protege frente a algunos tipos oncogénicos de VPH, responsables del 30% de los cuadros de cáncer cervical en el mundo. Ignoramos en qué medida una

futura erradicación de los cuadros asociados a los tipos 6, 11, 16 y 18 podría afectar a la distribución epidemiológica de los restantes tipos, tanto a escala planetaria como por zonas geográficas específicas. En este sentido, hemos de recordar que al menos hay otros diez tipos de VPH con potencial onco-génico, aunque aparentemente inferior que los tipos 16 y 18.

Por otro lado, sería muy conveniente disponer de un mapa epidemiológico de la tipología de VPH existente en España, con el fin de establecer el auténtico potencial preventivo de la vacuna tetravalente en nuestro país.

En el Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud del día 10 de octubre de 2007 aprobó definitivamente la inclusión de la vacuna contra el virus del papiloma humano en el calendario vacunal y, concretamente, incluir la vacunación sistemática de las niñas en una única cohorte, entre los 11 y los 14 años de edad, que se implantará antes del año 2010, en función de las necesidades, prioridades y logística de los programas de vacunación de cada Comunidad Autónoma y de las disponibilidades de vacunas.

Además, se establecerá un sistema de vigilancia que permita conocer la evolución de los genotipos circulantes del virus y la reevaluación de la estrategia de vacunación implantada.

COSTE DIRECTO DEL MEDICAMENTO

Dosis y cos-te	Vacuna Papilomavirus (Tipos Humanos 6, 11, 16, 18)
Dosis	3 dosis de 0,5 ml ³ , administradas a 0, 2, 6 meses
Coste total	464,58 €

³ Conteniendo Proteínas L1 del Virus del Papiloma Humano Tipo 6 (20 µg), tipo 11 (40 µg), tipo 16 (40 µg) y tipo 18 (20 µg).

BIBLIOGRAFÍA

- **Charo RA.** Politics, parents, and prophylaxis – Mandating HPV vaccination in the United States. *N Engl J Med.* 2007; 356(19): 1905-8.
- **Committee for Human Medicinal Products.** European Public Assessment Report (EPAR). Gardasil. EMEA/H/C/703. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 24 de septiembre de 2007).
- **FUTURE II Study Group.** Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007; 356(19): 1915-27.
- **Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al; Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators.** Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007; 356(19): 1928-43.
- **Newall AT, Beutels P, Wood JG, et al.** Cost-effectiveness analyses of human papillomavirus vaccination. *Lancet Infect Dis.* 2007; 7(4): 289-96.
- **Puig-Tintoré LM, et al.** La infección por papilomavirus. *Documentos de consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.* <http://www.aepcc.org/XV%20Reunion/CONS-VPH.pdf> (visitado el 24 de septiembre de 2007).
- **Ruiz Contreras J.** Las nuevas vacunas frente al papilomavirus humano en la prevención del cáncer de cérvix. *Evid Pediatr.* 2007; 3: 32.
- **Temte JL.** HPV vaccine: a cornerstone of female health. *Am Fam Physician.* 2007; 75(1): 28-30