

La vacuna frente al virus del papiloma humano y la incorporación de la pediatría a la prevención del cáncer de cuello uterino

F.X. Bosch^a y E. Bernaola Iturbe^b

^aServicio de Epidemiología, Registro del Cáncer y Proyección Internacional. IDIBELL. Instituto Catalán de Oncología. Barcelona. ^bCoordinador del Comité Asesor de Vacunas AEP. Servicio de Pediatría Hospital Virgen del Camino. Pamplona. Navarra. España.

En la última década, se ha resuelto de forma inequívoca la etiología viral del cáncer de cuello uterino, y de una fracción importante (60-80%) de otros cánceres del tracto genital femenino (vulva, vagina y ano) y masculino (pene y ano)^{1,2}. Los mismos tipos del virus del papiloma humano (VPH) están implicados en una fracción menor (10-20%) de los cánceres de la cavidad oral y de la orofaringe.

Este descubrimiento científico ha modificado las prácticas cotidianas hacia la utilización de pruebas de detección viral para mejorar el cribado ginecológico y hacia la preparación de vacunas profilácticas para la prevención primaria de las infecciones por VPH.

Los estudios epidemiológicos han confirmado que la exposición de las mujeres al VPH ocurre de forma muy precoz después de iniciar relaciones sexuales³ y que la susceptibilidad del cuello uterino de la mujer adolescente está aumentada, de forma que las infecciones en esta edad conllevan a un riesgo superior de cronificarse y de progresar a lesiones de alto grado y a cáncer⁴. La consecuencia práctica es la recomendación inminente de ofrecer las vacunas profilácticas antes del inicio de las relaciones sexuales y prioritariamente a las niñas pre-adolescentes y adolescentes. La pediatría entra pues de lleno en la nueva estrategia de prevención de un cáncer típico de la mujer joven y adulta.

En julio de 2006, la Agencia Reguladora del Medicamento (Food and Drug Administration, FDA)⁵ de Estados Unidos y el Comité Asesor para la Inmunización y Vacunación (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) del Centro para el Control de Enfermedades (Center for Disease Control and Prevention, CDC)⁶ aprobaron y regularon la utilización de la primera vacuna contra el cáncer de cuello uterino, conteniendo antígenos de cua-

tro tipos del VPH. La Agencia Europea de Regulación de Medicamentos (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA)⁷ ha autorizado el producto recientemente y la autorización en los estados miembros parece inminente. La EMEA está también evaluando una segunda vacuna bivalente diseñada para la prevención del cáncer de cuello uterino.

La primera vacuna (Gardasil[®], comercializada por Merck Sharp & Dohme/Sanofi Pasteur MSD)⁸ incluye antígenos frente a los VPH 6, 11, 16 y 18. Los tipos del VPH 6 y 11 son los factores etiológicos en la práctica totalidad de las verrugas genitales y de una pequeña fracción de lesiones cervicales transitorias (neoplasias cervicales intraepiteliales de grado 1, CIN 1). Los tipos virales 16 y 18 son responsables del 70% de los cánceres cervicales y de cerca del 50% de las lesiones preneoplásicas (CIN 2/3). La segunda vacuna bivalente (Cervarix[®], comercializada por GlaxoSmithKline), incluye antígenos frente a los VPH 16 y 18 y un adyuvante concebido para incrementar la respuesta inmunitaria, ya experimentado con un preparado de vacuna de la hepatitis B para situaciones de inmunocompromiso del receptor (pacientes en diálisis o inmunosuprimidos postrasplante).

En los estudios de fase II y III –actualmente en su 4.º-5.º año de seguimiento– ambas vacunas se han revelado seguras, bien toleradas y muy eficaces para la prevención de las infecciones por VPH específicas causadas por los tipos virales incluidos en las vacunas y de las lesiones preneoplásicas asociadas (CIN 2/3)^{9,10}. La vacuna cuadrivalente ha demostrado también protección frente a las verrugas genitales y a las lesiones preneoplásicas de genitales externos, vulva y vagina. La vacuna bivalente ha mostrado resultados preliminares sugiriendo la capacidad de proteger frente a las infecciones por los VPH 45 y 31⁹.

Correspondencia: Dr. F. Xavier Bosch.

Jefe del Servicio de Epidemiología y Registro del Cáncer.

Jefe de Proyección Internacional.

IDIBELL. Instituto Catalán de Oncología.

Avda. Gran Vía, s/n, km. 2,7. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

Correo electrónico: x.bosch@iconcologia.net

Recibido en septiembre de 2006.

Aceptado para su publicación en septiembre de 2006.

Las sociedades científicas, las agencias de salud pública y las organizaciones filantrópicas y de financiación han iniciado ya el proceso de adaptación de las estrategias de prevención. Los análisis de coste-beneficio con los resultados actuales anticipan el futuro como una combinación (todavía con un cierto grado de incertidumbre) de los parámetros siguientes: *a)* prioridad a la vacunación universal de niñas adolescentes y preadolescentes; *b)* vacunación opcional de mujeres adultas jóvenes, con o sin cribado virológico previo; *c)* vacunación opcional de varones adolescentes y preadolescentes, y *d)* cribado de las mujeres vacunadas mediante pruebas de detección del VPH como opción primaria con triaje de aquellas mujeres con resultados positivos en la prueba de detección de VPH mediante la estrategia convencional citología/colposcopia/biopsia. Estas actividades incorporaran a la prevención del cáncer ginecológico a nuevas profesiones, especialmente a pediatras, vacunólogos, infectólogos y ciertamente a los profesionales sanitarios de salud pública.

IMPLICACIÓN DE LA PEDIATRÍA

El capítulo de las vacunas en pediatría ha evolucionado en los últimos años de una manera espectacular debido a la aparición en el mercado de nuevas vacunas frente a microorganismos para los que no existía protección hace pocos años, y también a las nuevas formulaciones de viejas vacunas que las han hecho más seguras y eficaces. Otro aspecto innovador es la combinación de preparados vacunales para conseguir unos calendarios más racionales y coberturas más elevadas¹¹. Estos avances se han producido también en las vacunas para el adulto y anciano, en los últimos años se ha constatado una situación ya sospechada antaño, la protección de grupo para algunas enfermedades de los mayores, que se consigue vacunando a la población infantil.

En la actualidad la pediatría tiene un nuevo reto en el área de las vacunas; aplicar preparados vacunales para evitar infecciones causantes de lesiones que pueden llegar a ser cancerígenas en la mujer adulta. De alguna forma ya desde hace años al proteger por medio de la vacuna frente a la hepatitis B (HB) a toda la población infantil y adolescente, se impide en última instancia el desarrollo, en la edad adulta, de un carcinoma hepático. En la actualidad existe una situación similar con la infección por VPH y su indiscutible relación con el carcinoma de cuello uterino en la mujer joven. En este número de *Anales de Pediatría*, el trabajo del Comité Asesor de Vacunas de la AEP pretende informar a los pediatras sobre la infección por el VPH especialmente en la mujer joven, su gran contagiosidad y la evolución persistente a largo plazo, que puede condicionar el desarrollo de un carcinoma de cuello uterino, analizando detenidamente las medidas de prevención existentes¹².

Todos los informes apuntan a que la vacunación deberá ser realizada antes de que las mujeres se infecten. Ya

se ha comentado la gran facilidad de contagio una vez se inician las relaciones sexuales y que son precisamente las edades tempranas las que conllevan una mayor predisposición para el contagio de la infección por VPH. Se estima que el 74% de las infecciones nuevas por VPH se producen entre los 15 y los 24 años de edad¹³. Por este motivo la mejor estrategia será prevenir la infección antes de que las adolescentes inicien las relaciones sexuales. La edad en que las mujeres inician los contactos sexuales es variable por lo que desde un punto de vista de salud pública y para hacer vacunaciones masivas conviene que la población diana sean las niñas menores de 13 años. Los pediatras conocen que esta edad, al coincidir con la vacunación frente a HB y/o la dosis de recuerdo de dTpa (difteria, tétanos y tos ferina de adultos), es la idónea para conseguir una cobertura adecuada. En edades posteriores la adhesión a un programa de vacunación va disminuyendo de forma progresiva.

Para administrar de manera efectiva la vacuna contra el VPH los mejores candidatos son los pediatras. Conocen cómo conseguir amplias coberturas vacunales, las características de cada plan autonómico de vacunación, saben en qué medio socioeconómico y cultural se encuadran, están acostumbrados a hablar en el lenguaje oportuno con los padres, familiares y niños, son expertos en vacunas, y los médicos que más vacunas administran y en consecuencia más información sobre vacunas son capaces de transmitir a los padres. Por lo tanto son esenciales para que la vacunación de VPH en adolescentes llegue a ser un éxito.

Esta vacunación constituye un reto y se deberán preparar adecuadamente para solventar las indudables dificultades que encontrarán como:

1. Calendarios de vacunación sobrecargados.
2. Consultas muy frecuentadas sin tiempo suficiente para explicaciones muy exhaustivas y resolución de problemas éticos que pueden surgir al hablar de una enfermedad de transmisión sexual.
3. Posible falta de interés por una infección que se conoce poco y cuyas consecuencias más graves se ven en la edad adulta.
4. Falta de experiencia en enfermedades similares.

Los pediatras deben encontrar formas apropiadas de informar a los padres y adolescentes sobre cómo prevenir esta infección. Alcanzar este objetivo puede variar debido a la diversa educación, formación religiosa y cultural de la población. Esta información se verá dificultada por: *a)* los adolescentes no perciben el cáncer como un asunto prioritario y el hecho de que el VPH pueda causarlo y se transmita sexualmente, debe tener una explicación que tenga en cuenta las premisas anteriores; *b)* los temas relacionados con la prevención del VPH son embarazosos para padres y para los propios adolescentes, y *c)* es po-

sible que los padres piensen que sus hijas son demasiado jóvenes para hablarles de estos temas¹⁴.

Para solventar estos problemas es necesario disponer de una concisa y precisa información sobre la infección, conocer los beneficios de la vacunación y facilitar su administración. Saber las posibilidades de su coadministración con otras vacunas aplicables en esas edades, convencerse de la inocuidad de la vacuna, y hacer esfuerzos para comunicar a los padres o a las propias adolescentes el indudable valor de la prevención de la infección por el VPH, en definitiva estar en condiciones de responder adecuadamente al interés que esta vacuna suscitará.

En agosto de 2006 un grupo de más de 100 expertos independientes ha editado una monografía sobre el nuevo escenario de la prevención del cáncer cérvico-uterino, sus nuevos protagonistas y las nuevas áreas de investigación para la prevención. La publicación debería ser una buena base para la discusión profesional en los meses que se avecinan¹⁵. Por su parte, la Sociedad Española de Epidemiología ha editado en lengua castellana una segunda monografía adaptada al ámbito español¹⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bosch FX, De Sanjosé S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;31:3-13.
2. Muñoz N, Bosch FX, De Sanjosé S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:518-27.
3. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:42-51.
4. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol.* 2003;157:218-26.
5. Informe de la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos sobre Gardasil®. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/Offices/OODP/whatsnew/gardasil.htm> (última consulta 18-09-2006).
6. HPV vaccine. Advisory Committee on Immunization Practices. Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en: http://www.cdc.gov/nip/recs/provisional_rec/hpv.pdf (última consulta 18-09-2006).
7. European Medicines Agency Committee for medicinal products for human use summary of positive opinion for Gardasil®. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/29618506en.pdf> (última consulta 18-09-2006).
8. Ficha técnica del Gardasil® [Quadrivalent Human Papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine]. Disponible en: http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/g/gardasil/gardasil_pi.pdf (última consulta 15-07-2006).
9. 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 randomized control trial. *Lancet.* 2006;367:1247-55.
10. 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.
11. Vacunas combinadas capítulo 8 pág 497 en Manual de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Madrid: Marco Gráfico; 2005.
12. Martínón F, Bernaola E, Jiménez F, Baca M, De Juan F, Díaz J, et al. Vacuna frente al virus del papiloma humano: Un nuevo reto para el pediatra. *An Pediatr (Barc).* 2006;65:461-9.
13. Weinstock H, et al. Sexually transmitted diseases among American youth: incidence and prevalence estimates, 2000. *Perspect Sex Reprod Health.* 2004;36:6-10.
14. Schmit HJ, Sutter U. Febrero 2006. Disponible en: www.hpv-today.com (última consulta 18-09-2006).
15. Bosch FX, Cuzick J, Schiller J, Garnett G, Meheus A, Franco E, et al. HPV Vaccines and Screening in the Prevention of Cervical Cancer. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3.
16. De Sanjosé S, García AM. Virus del papiloma humano y cáncer: epidemiología y prevención. 4.ª Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. Madrid: Gráficas Enar; 2006.