

Vacuna frente al virus del papiloma humano: un nuevo reto para el pediatra

F. Martín-Torres^{a,b}, E. Bernaola Iturbe^a, F. Giménez Sánchez^a, M. Baca Cots^a,
F. de Juan Martín^a, J. Díez Domingo^a, M. Garcés Sánchez^a, J.A. Gómez Campderá^a,
J.J. Picazo^a y V. Pineda Solas^a

^aComité Asesor de Vacunas. Asociación Española de Pediatría. ^bMiembro del European Advisory Board on Human Papillomavirus, auspiciado por Sanofi Pasteur MSD.

La infección por virus del papiloma humano (VPH) es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en el mundo. Esta infección constituye una causa necesaria del cáncer de cérvix, se ha relacionado con otras formas de cáncer anogenital, de vía aérea y digestivo, y es además el origen de las verrugas anogenitales. Los avances recientes en la vacunación profiláctica frente al VPH y la inminente disponibilidad comercial de estas vacunas, colocan al pediatra ante un nuevo reto: la indicación y administración de estas vacunas para la prevención de la infección por VPH, y como consecuencia, del cáncer de cérvix y otras patologías relacionadas con el VPH. En este artículo se revisan los aspectos esenciales de la infección por VPH, su relación con el cáncer de cérvix, los avances en las vacunas profilácticas frente al VPH y el papel del pediatra en este contexto.

Palabras clave:

Virus del papiloma humano. Vacuna. Cáncer de cérvix. Verrugas genitales. Pediatría.

HUMAN PAPILLOMAVIRUS VACCINES: A NEW CHALLENGE FOR PEDIATRICIANS

Human papillomavirus (HPV) infections are the most common sexually transmitted infections in the world. This infection is a necessary cause of cervical cancer, has been related to other forms of anogenital, airway and digestive cancers, and also causes anogenital warts. The recent advances in HPV prophylactic vaccines and their imminent commercial availability will post a new challenge to pediatricians: the indication and administration of these vaccines for the prevention of HPV infection, and consequently, of cervical cancer and other HPV-related diseases. The present article reviews the essentials of HPV infection, its relationship with cervical cancer, the advances in prophylactic HPV vaccines, and the role of the pediatrician in this context.

Key words:

Human papillomavirus. Vaccine. Cervical cancer. Genital warts. Pediatrics.

INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano (VPH) constituye la infección de transmisión sexual más frecuente del mundo, de tal manera que virtualmente todo individuo sexualmente activo estará expuesto en algún momento de su vida a este virus¹. Hoy sabemos que la infección persistente por algunos tipos de VPH (de alto riesgo oncogénico) constituye un factor causal indispensable, aunque no suficiente, para el desarrollo del cáncer de cérvix, y se ha relacionado también con otras formas de cáncer anogenital, de vía aérea y digestivo²⁻⁵. Además la infección por otros tipos de VPH denominados de bajo riesgo oncogénico, condiciona una importante morbilidad al producir verrugas y lesiones anogenitales de bajo grado^{1,6,7}.

Aunque estas patologías son mayoritariamente ginecológicas o se presentan de manera habitual fuera de la edad pediátrica —en el caso del cáncer de cérvix, en la cuarta-quinta década de la vida—, la adquisición del precursor necesario para su desarrollo, el VPH se puede producir ya con el inicio de las relaciones sexuales en la adolescencia⁸⁻¹². Por otro lado, la inminente disponibilidad de vacunas profilácticas eficaces frente a la infección por VPH, así como el hecho de que la eficacia de estas vacunas estaría condicionada en gran medida por su aplicación antes de que el sujeto entre en contacto con el VPH (es decir, antes del comienzo de su actividad sexual, en la época prepuberal)¹³⁻¹⁵, sitúan al pediatra ante un nuevo reto: la prevención desde la infancia de toda la patología relacionada con el VPH, y paradigmáticamente, el cáncer de cérvix.

Correspondencia: Dr. E. Bernaola Iturbe.
Aralar, 4 bajo. 31002 Pamplona. España.
Correo electrónico: bernaola@teleline.es

Recibido en julio de 2006.
Aceptado para su publicación en julio de 2006.

En este artículo revisamos los aspectos esenciales de la infección por VPH, su relación con el cáncer cérvix y otras formas de enfermedad, los avances recientes en sus vacunas preventivas y el papel del pediatra en este contexto.

CARACTERÍSTICAS Y TIPOS DE VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Los VPH son virus ADN de doble cadena sin envoltura y simetría icosaédrica con cápside de 72 capsómeros y de la familia *Papovaviridae*, que infectan preferencialmente las células epiteliales, donde crecen lentamente y se autorreproducen en el interior del núcleo^{1,4,16}. Habitualmente los VPH se dividen en cutáneos y mucosos¹. Los VPH cutáneos (tipos 1, 2 y 4) son los causantes de las verrugas comunes y plantares¹. Entre los más de 120 tipos de papilomavirus identificados molecularmente, alrededor de 40 pueden infectar la mucosa genital mediante transmisión sexual, y entre 13 y 18 son considerados altamente carcinogénicos, oncogénicos o de alto riesgo (fig. 1)^{1,4,16}. La mayoría de estos VPH de alto riesgo están además relacionados filogenéticamente con sólo 2 tipos: el VPH 16 (tipos 31, 33, 35, 52, 58) o el VPH 18 (tipos 39, 45, 59, 68)^{1,4,16}. Estudios epidemiológicos sobre la prevalencia de los diferentes tipos de VPH en el cáncer de cérvix muestran, sin embargo, que la mayoría de los cánceres cervicales (60 a 72%) están relacionados con sólo dos tipos: el VPH 16 y el 18¹⁴⁻¹⁷. Los VPH oncogénicos están también implicados en el desarrollo de otros tipos menos frecuentes de cáncer, como el de canal anal, vulva, pene u orofaringe (fig. 2)^{1,3,4,18,19}. Por otro lado, la infección con virus considerados de bajo riesgo oncogénico, fundamentalmente los tipos 6 y 11, puede causar verrugas anogenitales (condilomas acuminados) y neoplasias intraepiteliales de bajo grado de vagina, vulva, cérvix, pene y ano^{1,6,7}.

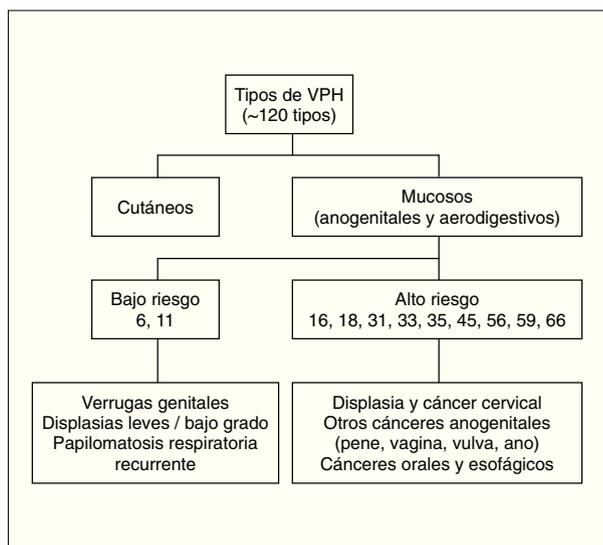


Figura 1. Clasificación de los principales tipos de virus del papiloma humano.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS, TRANSMISIÓN Y PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR VPH MUCOSOS

La manifestación clínica más común y conocida de los VPH mucosos son las verrugas genitales (condilomas acuminados), ocasionada en el 90% de los casos por los VPH 6 y 11^{1,7}. Esta patología aunque no es maligna, condiciona una importante morbilidad, implicaciones psicosociales y un coste sanitario significativo^{7,20,21}.

La infección por VPH mucosos no constituye una patología pediátrica frecuente, y su mecanismo de transmisión puede ser sexual, horizontal o vertical^{7,20,21}. El período medio de incubación en infecciones por VPH es desconocido en niños⁷. Se han descrito verrugas genitales infantiles como signo de abuso sexual, si bien la presencia exclusiva de verrugas genitales no es diagnóstica, y el valor predictivo positivo de este hallazgo aumentaría con la edad^{7,20,21}. La transmisión vertical de algunos tipos de VPH de la madre al niño, puede originar la colonización e infección del tracto respiratorio del niño dando lugar a la papilomatosis respiratoria recurrente, un cuadro grave y de difícil tratamiento^{7,20,21}. Los papilomas laríngeos constituyen los tumores de laringe más frecuentes en la infancia^{7,20,21}. Se ha postulado también la posibilidad de transmisión de VPH a través de fomites, pero es una posibilidad remota y no probada^{7,20,21}.

La infección por VPH en el adulto es fundamentalmente una enfermedad de transmisión sexual, con un período de incubación que dura de semanas a meses¹. Hay una serie de hechos importantes a considerar en su mecanismo de transmisión: *a)* es necesaria la existencia de un contacto sexual, sin que necesariamente exista penetración vaginal; *b)* el hombre actúa como portador, y *c)* la persona fuente de contagio padece por lo general una infección subclínica^{1,8-12}.

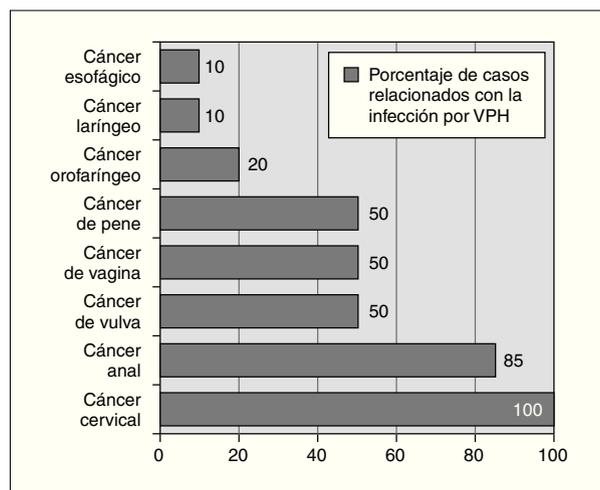


Figura 2. Infección por virus del papiloma humano (VPH) y cáncer. Porcentaje de casos relacionados con la infección por VPH. (Datos extraídos de las referencias 1, 3, 4, 18 y 19.)

El condón no previene totalmente la infección por VPH, ya que el virus puede estar en el perineo, en el escroto o en la región perianal²²⁻²⁴. No obstante, y aún cuando la protección no es total, los condones suponen una protección significativa, y disminuyen la incidencia de neoplasias intraepiteliales cervicales (CIN) 2/3, de verrugas genitales y de cáncer de cérvix invasivo²²⁻²⁴. Este hecho tiene gran importancia en el diálogo del pediatra con los adolescentes, dado que una transmisión *inadecuada* de esta información puede dar lugar a un mensaje erróneo sobre la protección frente a ésta y otras enfermedades de transmisión sexual²²⁻²⁴.

Las infecciones del cérvix ocasionadas por VPH son muy comunes, especialmente entre mujeres jóvenes^{1,8-12}. Desde el momento en que se inician las relaciones sexuales, transcurre una mediana de sólo 3 meses hasta la adquisición de la infección por VPH¹², y más de la mitad de las adolescentes, tendrán más de un tipo de VPH¹¹. Se refieren en la literatura especializada tasas de prevalencia que oscilan entre un 25 y un 65% en mujeres adolescentes sexualmente activas y que pueden alcanzar hasta el 82% en los primeros 2 años desde el inicio de la actividad sexual^{1,8-12}. En general las manifestaciones cervicales son subclínicas, y se diagnostican mediante colposcopia, frotis cervical o biopsia^{1,8-12}.

FACTORES DE RIESGO Y PROTECCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VPH

Los dos principales factores determinantes de la infección por el VPH son la edad y la actividad sexual^{1,8-12,25-27}. Las mujeres jóvenes son las que mayor riesgo tienen, que se incrementa con el número de compañeros sexuales (recientes y globales), y a su vez con la promiscuidad de su compañero^{8-12,25-27}. Aquellos individuos que inician su actividad sexual más precozmente, adquieren la infección por VPH con mayor frecuencia^{25,26}. No obstante, es importante el hecho de que no es exclusivamente una razón de comportamiento el que los adolescentes adquieran la infección por VPH: el VPH tiene especial avidez por las células cilíndricas, por lo que los cambios metaplásicos que acontecen de forma natural en el cérvix de las adolescentes, constituye un terreno muy fértil para la adquisición del VPH¹. Posteriormente la incidencia de la infección por VPH disminuirá con la edad, debido también a cambios en la respuesta inmunitaria, para tener un nuevo repunte en los años perimenopáusicos y posmenopáusicos²⁸.

Existen otros cofactores potencialmente favorecedores de la infección por VPH tales como la dieta, el tabaco, la paridad, otros agentes infecciosos (herpes simple o *Chlamydia*), las alteraciones en el estado inmunológico (virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] u otras enfermedades y situaciones de inmunosupresión), y los anticonceptivos hormonales^{1,29}.

Se han descrito elementos protectores frente a la infección persistente por VPH relacionados con el consumo

de frutas y vegetales, así como con los niveles circulantes, o en forma de aportes dietéticos o medicamentosos, de vitaminas C y E, carotenos, licopeno, luteína, zeaxantina y criptoxantina³⁰. Igualmente, se han identificado perfiles de bajo y alto riesgo en función del patrón de polimorfismos presentes en el sistema de antígenos leucocitarios humanos (sistema HLA)³¹.

RESPUESTA INMUNITARIA FRENTE A VPH

Los VPH cuentan con múltiples mecanismos para evitar la respuesta de nuestro sistema inmunitario³²⁻³⁴. Los VPH infectan y se multiplican en los queratinocitos, células distantes de los centros inmunes y con una vida media muy corta, lo que hace innecesaria la destrucción de la célula por parte del virus, evitando así la activación de la respuesta inflamatoria e inmunitaria³²⁻³⁴. Además, los VPH disminuyen los niveles de interferón, disminuyendo la expresión de los genes responsables de su producción³²⁻³⁴. No obstante, nuestro sistema inmunitario será capaz de superar la mayoría de las infecciones por VPH mediante una potente respuesta inmunitaria celular localizada, que logra la regresión de la lesión y la generación de anticuerpos séricos neutralizantes dirigidos contra los epítopos de la proteína L1 expresados en la superficie externa de la partícula viral intacta³²⁻³⁴. El nivel de anticuerpos que generan incluso durante el pico máximo es bajo, probablemente por la ausencia de viremia (por el ciclo intraepitelial del virus) y la producción de las partículas virales en la superficie de la células epiteliales (que están lejos de macrófagos y células presentadoras de antígenos); no obstante, la seropositividad protege frente a una nueva infección por ese mismo virus, incluso con unos títulos bajos³²⁻³⁴.

INFECCIÓN POR VPH Y CÁNCER DE CÉRVIX

El cáncer de cérvix constituye la forma de neoplasia relacionada con una infección más frecuente del mundo y es el cáncer más frecuente en el sexo femenino después del cáncer de mama: mata 250.000 mujeres al año en el mundo, alrededor de 750 al año en España¹³⁻¹⁵. La instauración de programas de detección precoz y controles seriados, han permitido un control relativo de la enfermedad, que hace que menos del 20% de los 500.000 nuevos casos de cáncer de cérvix que se producen cada año, acontezcan en los países más desarrollados y que poseen estos programas de detección¹³⁻¹⁵.

Existe un cuerpo de evidencia convincente que demuestra que el VPH actúa como agente etiológico en el cáncer de cérvix: se ha encontrado ARN mensajero y proteínas de VPH de alto riesgo en la mayoría de las lesiones displásicas y cánceres cervicales, y ADN en el 99,7% de los tejidos cancerígenos cervicales²⁻⁵. De hecho, el VPH cumple todos los criterios marcados por la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC) para ser considerado un agente carcinogénico²⁻⁵. Además puede

originar cáncer del canal anal, vulva, pene y orofaringe²⁻⁵. Por tanto, reafirmamos que para que se produzca un cáncer de cérvix, es necesaria –aunque no suficiente– una infección previa por VPH²⁻⁵. No obstante, a pesar de la frecuencia de estas infecciones, en la mayoría de los casos la infección por VPH es eliminada eficazmente por el organismo, ocasionando alteraciones citológicas o histológicas cervicales menores y transitorias, habitualmente subclínicas²⁻⁵. Por lo general, el virus se elimina en el plazo de 1 o 2 años, sin embargo la persistencia de cualquiera de los aproximadamente 13 a 18 genotipos de VPH carcinogénicos, causará en la mayoría de los casos una lesión precancerígena cervical cuyo diagnóstico no se establece hasta varios años después de la infección causante, o un cáncer invasivo que se diagnosticará al menos 20 años después de la infección²⁻⁵. Sólo si esta infección persiste y progresa, puede originar lesiones precancerosas, que en determinados individuos evolucionarán hasta la situación de cáncer invasivo²⁻⁵. El intervalo entre la adquisición de la infección por VPH y la progresión hacia malignidad durará al menos 10 años, por lo que el cáncer de cérvix es poco habitual en mujeres por debajo de los 25 años, y su incidencia aumenta progresivamente hasta un pico entre los 40 y los 50 años de edad³⁵.

Los programas de detección y control hacen prevenible el cáncer de cérvix, mediante el diagnóstico y el tratamiento de lesiones cervicales precursoras que podrían evolucionar hacia cáncer invasivo¹³⁻¹⁵. El gran éxito de las estrategias de prevención de cáncer de cérvix en países industrializados se objetiva por ejemplo en Estados Unidos, donde la incidencia de cáncer de cérvix ha disminuido un 75 % en los últimos 40 años¹³. Sin embargo, la instauración y el mantenimiento de programas de detección efectivos es difícil y a veces inviable, en los países en desarrollo¹³⁻¹⁵. Por otro lado, estos programas no previenen la infección por VPH, ni el desarrollo de lesiones cervicales de alto grado de malignidad (CIN 2 y 3) ni lesiones de bajo grado de malignidad (CIN 1) persistentes que también requieren tratamiento, ni la aparición de otras formas de cáncer no cervical o de verrugas genitales relacionadas con el VPH¹³⁻¹⁵. El desarrollo de vacunas cuya formulación incluya los tipos de VPH más comúnmente implicados en estas patologías podría reducir significativamente la mortalidad, la morbilidad y los costes relacionados con la infección por VPH.

INMUNIZACIÓN FRENTE A VPH

En los últimos años se ha avanzado de manera importante en el desarrollo de vacunas frente a VPH y han sido publicados los resultados de diversos estudios fase II mostrando excelentes resultados de inmunogenicidad y seguridad en la prevención de la infección por VPH utilizando vacunas frente al VPH basadas en la utilización de partículas similares al virus (PSV)^{13-15,36-39}. Las PSV se obtienen mediante la síntesis y autoensamblamiento *in vitro*

de las proteínas principales de la cápside del virus VPH (L1); son idénticas morfológicamente a los viriones de VPH, pero al no contener ADN viral no pueden transmitir el virus ni ocasionar la enfermedad, pero sí inducen la generación de anticuerpos neutralizantes y confieren protección contra la adquisición del VPH⁴⁰⁻⁴³.

Los estudios iniciales con vacunas monovalentes mostraron la seroconversión de prácticamente todos los vacunados, con títulos de anticuerpos mucho más altos que los obtenidos mediante la infección natural, y capaces de neutralizar *in vitro* PSV⁴⁰⁻⁴³. Además, entre un 5 y un 52 % de las mujeres vacunadas, dependiendo del tipo de VPH incluido en la vacuna, presentaban anticuerpos en las secreciones cervicovaginales⁴², y los valores de células T activadas específicas frente a VPH eran muy superiores a los detectados en la infección natural⁴³, lo que sugiere que la vacuna podría inducir respuestas inmunitarias adaptativas superiores incluso a las de la infección natural.

En el momento actual 2 vacunas polivalentes frente a VPH están siendo objeto de estudios fase III y estarán pronto disponibles en nuestro medio: la vacuna bivalente (Cervarix[®], GlaxoSmithKline) y la vacuna tetravalente (Gardasil[®], Sanofi Pasteur MSD) (tabla 1). Ambas vacunas son seguras, bien toleradas, y protegen con una eficacia del 100 % frente a la infección persistente por los VPH 16 y 18, un paso biológico intermedio clave en la carcinogénesis cervical³⁶⁻³⁹. Su eficacia frente a la neoplasia cervical intraepitelial grado 2 o superior producida por los VPH 16 y 18, precursores del cáncer cervical, es también del 100 % en función de los datos ya difundidos y a la espera de la publicación los resultados definitivos de los estudios fase III en marcha; en el caso de la cuadrivalente, el grado de eficacia es igualmente elevado en la protección frente a las verrugas genitales por VPH 6 y 11^{36-39,44-50}. Sabemos además que la vacuna es eficaz al menos durante 4,5 años y 3 años, respectivamente, para la vacuna bivalente³⁹ y la cuadrivalente^{37,45}. Desde junio de 2006, la vacuna cuadrivalente ha sido licenciada por la Food and Drug Administration (FDA)⁴⁷ y recomendada desde ese mismo mes por el Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) del Center for Disease Control and Prevention (CDC) de Estados Unidos⁴⁸.

En función de la historia natural de la infección por VPH y la neoplasia cervical, parece lógico pensar que el momento idóneo para alterar la historia natural del proceso y por tanto para instaurar la vacunación frente VPH debería ser antes del contacto con el virus, y por tanto, antes del inicio de la actividad sexual, probablemente entre los 9 y los 12 años de edad.¹³⁻¹⁵ Los modelos matemáticos reafirman la importancia de que la vacunación se realice a esta edad^{13-15,51} y el ACIP del CDC americano recomienda que la primovacunación con la vacuna cuadrivalente se realice idóneamente a los 11-12 años de edad⁴⁸, pero respetando, a discreción del médico, el rango aprobado por la FDA desde los 9 a los 26 años⁴⁷.

TABLA 1. Comparativa de los principales datos publicados de estudios fase 2 de eficacia sobre vacunas polivalentes profilácticas frente a VPH

	Cervarix® GlaxoSmithKline	Gardasil® Merck&Co (EE.UU.)/ Sanofi Pasteur MSD (Europa)
Características de las vacunas		
Composición	Bivalente: tipos 16 (20 µg) y 18 (20 µg)	Cuadrivalente: tipos 6 (20 µg), 11 (40 µg), 16 (40 µg) y 18 (20 µg)
Adyuvante	AS04	Aluminio
Pauta de vacunación	0, 1 y 6 meses, intramuscular	0, 2 y 6 meses, intramuscular
Características del diseño de los estudios		
Número de pacientes incluidos en los estudios publicados	1.113 ⁽³²⁾ y 776 ⁽³⁵⁾	552 ⁽³³⁾
Distribución de pacientes por países	Estados Unidos y Canadá (n = 607) Brasil (n = 506)	Estados Unidos (n = 251), Brasil (n = 187) y Europa (n = 114)
Criterios de inclusión en los análisis de eficacia por protocolo	– 15-25 años – Máximo 6 compañeros sexuales – Sin antecedentes de anomalías o enfermedades de cérvix – Negatividad a los 6 meses y tras 3 dosis Seronegatividad y test ADN negativo para VPH 16 y 18	– 16-23 años – Máximo 4 compañeros sexuales – Sin antecedentes de anomalías o enfermedades de cérvix – Negatividad a los 7 meses Seronegatividad y test ADN negativo para VPH 6, 11, 16 y 18
Datos de eficacia*		
Infección persistente (a los 6 meses)		
Por protocolo	96% (75-100)	90% (71-97)
Por intención de tratar	94% (78-99)	89% (73-96)
Eficacia frente al objetivo del estudio	CIN por VPH 16/18	CIN, VIN y VAIN y verrugas genitales por VPH 6/11/16 y 18
Por protocolo	–	100% (16-100)
Por intención de tratar	100% (42-100)	100% (56-100)
Media geométrica de títulos de anticuerpos de acuerdo a los datos más recientes de seguimiento, comparada con la infección natural	Mes 51-53 VPH 16 (17 veces) VPH 18 (14 veces)	Mes 36 VPH 16 (18 veces) VPH 18 (2 veces)
Seguimiento máximo (publicado hasta la fecha)	53 meses	37 meses
Efectos adversos		
Efectos adversos graves	4% frente a 3,5% (0-27 meses), y 4% frente a 5% (27-53 meses), ninguno relacionado con la vacuna	1% frente a 1% (0-36 meses), ninguno relacionado con la vacuna
Efectos adversos locales (lugar de inyección)	94% frente a 88%	86% frente a 77%
Licencia de uso	Pendiente autorización por FDA y EMEA	Aprobado por la FDA en junio de 2006 y pendiente de EMEA

*Entre paréntesis se expresan los intervalos de confianza del 95%.

VPH: virus del papiloma humano; CIN: neoplasia cervical intraepitelial; VIN: neoplasia vulvar intraepitelial; VAIN: neoplasia vaginal intraepitelial; FDA: Food and Drug Administration; EMEA: Agencia Europea del Medicamento.

Alrededor del 30% de los cánceres cervicales mundiales están asociados con otros tipos de VPH oncogénicos distintos del 16 y el 18, tales como el VPH 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 66^{1,4,14-17}. A pesar de la similitud filogenética entre varios de estos tipos en la proteína L1, las infecciones genitales por VPH se caracterizan por respuestas tipo específicas, y sólo los VPH 6 y 11, 31 y 33, y 18 y 45 parecen compartir un epítipo neutralizante³³. En este sentido se ha referido en la literatura médica que

en el caso de la vacuna bivalente podría existir protección cruzada con los tipos 31 y 45, con una eficacia del 55% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 12-78) y el 94% (IC 95%: 63-100), respectivamente^{39,49}. Con la vacuna cuadrivalente, se han referido incrementos en los títulos de anticuerpos frente a los tipos 31, 45, 52 y 58, pero no se han publicado todavía datos de eficacia^{45,50}. En cualquier caso, los mecanismos de esta protección cruzada no están claros³³.

Si consideramos que los VPH 16 y 18 suponen aproximadamente la causa del 70% de los cánceres del cérvix, y que los VPH 6 y 11 son responsables de prácticamente todos los casos de papilomatosis respiratoria recurrente y de casi el 90% de las verrugas anogenitales, la implantación de estas vacunas tendrá un impacto muy significativo en estas patologías¹³⁻¹⁵. Así, asumiendo una eficacia tipo-específica de al menos el 90%, y al margen de las dosis de refuerzo que pudiesen ser eventualmente necesarias, los casos de displasia cervical de grado moderado o alto y carcinomas *in situ* entre las mujeres vacunadas serían entre un tercio y la mitad de los encontrados en las mujeres no vacunadas¹³⁻¹⁵. El impacto de la vacunación en displasias de menor grado o subclínicas es difícilmente evaluable y probablemente más modesto¹³⁻¹⁵.

CUESTIONES POR RESOLVER SOBRE LA VACUNACIÓN FRENTE A VPH

Las vacunas frente al VPH han demostrado su eficacia frente a la prevención de la infección persistente por los tipos de virus papiloma incluidos en dichas vacunas, y los informes preliminares de los estudios fase III de ambas vacunas también señalan una elevada eficacia también en la prevención de las lesiones precancerígenas cervicales, así como en la prevención de las verrugas genitales en el caso de la vacuna cuadrivalente. Quedan, sin embargo, importantes interrogantes por dilucidar, para muchos de los cuales ya están en marcha estudios potencialmente aclaradores:

1. La duración a largo plazo de la protección, y la necesidad de una o varias dosis de refuerzo tras la primovacuna, así como sus consecuencias en la relación coste-beneficio de la vacunación preventiva.
2. El efecto que la vacunación frente a una enfermedad de transmisión sexual en edades tan tempranas de la vida pueda tener sobre los conceptos y los hábitos sexuales de los más jóvenes.
3. La posibilidad de reemplazamiento de los tipos de VPH incluidos en las vacunas por otros tipos virales no incluidos.
4. La eficacia y el papel de la vacuna administrada en el sexo masculino, y la importancia y la rentabilidad de su eventual vacunación⁵².
5. Cómo afectaría a corto y a medio plazo la introducción de la vacuna profiláctica frente a VPH a los programas de detección de cáncer ya implantados e institucionalizados.
6. Determinar la estrategia de vacunación en aquellos adultos jóvenes que previamente hayan tenido un posible o probable contacto con el virus, o incluso un contacto confirmado.
7. Establecer la titulación de anticuerpos protectores.

8. Confirmar la existencia de protección cruzada frente a otros serotipos no incluidos en la vacuna, y evaluar la importancia de la misma en el impacto vacunal.

9. Evaluar la eficacia de la vacuna en la prevención de otros cánceres y formas de enfermedad relacionadas con la infección por VPH distintos del cáncer de cérvix.

10. Conocer cómo afectará a los sujetos vacunados la exposición posterior al virus salvaje frente al que está vacunado, así como a otros tipos no incluidos.

11. Corroborar el perfil de elevada seguridad que hasta la fecha han mostrado estas vacunas, una vez aplicadas a gran escala.

12. Establecer la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna en poblaciones inmunodeprimidas (sida, trasplantados) o con otras afecciones endémicas (hepatitis B, malaria).

13. Evaluar el papel de la vacunación en los países más desfavorecidos donde acontece el 80% de los cánceres cervicales, y adecuar los costes de la vacuna para lograr una implantación eficaz en este entorno.

RETOS PARA EL PEDIATRA

Las vacunas frente al VPH estarán pronto disponibles para su uso clínico. Los pediatras desempeñarán un papel clave en la difusión y aceptación de la vacuna, así como en su prescripción y consecución de elevadas coberturas vacunales en la población preadolescente y adolescente. El hecho de que esta vacuna prevenga una enfermedad que empieza en la edad adulta y que además está relacionada con la transmisión sexual, exigirá un diálogo específico con los niños o sus padres o tutores sobre el tema⁵³⁻⁶¹. El grado de conocimiento por parte del pediatra de la infección por VPH y de su elevada prevalencia entre adolescentes y adultos jóvenes, su relación con el cáncer cervical y otras formas de cáncer anogenital, de vía aérea y digestivo, así como con las verrugas genitales, y el papel de la vacunación en la prevención de estas patologías, influenciarán indudablemente la actitud del propio pediatra frente a esta vacuna y exige un necesario esfuerzo de actualización y formación continuada en la materia⁵³⁻⁶¹.

Son muchos los factores extrínsecos a la vacuna que condicionarán su éxito, y entre ellos destaca la importancia del momento de vacunación^{13-15,53-61}. Los pediatras tendrán una responsabilidad esencial en la implantación y difusión de esta vacuna, por su acceso a los pacientes en la edad prepuberal y en la adolescencia precoz con más probabilidad y eficacia que desde cualquier otra disciplina médica, aspecto esencial si consideramos la necesidad de 3 visitas en un período de 6 meses para la realización de la pauta correcta de vacunación⁵³. De hecho, la existencia de un programa de salud del niño sano correctamente incorporado y de elevado cumplimiento en nuestro país, pone a nuestra disposición el sustrato idóneo para la captación del paciente en la edad adecuada para su inmunización. De este modo, el control de salud

a los 12 años que en su momento fue utilizado para realizar el *catch-up* con la vacunación frente a hepatitis B, eventualmente podría ser utilizado para la inmunización frente a VPH.

Estudios preliminares sobre la problemática de la implantación de la vacuna, señalan que la reticencia o rechazo de la vacunación por parte de los padres y los propios adolescentes será la principal barrera para su introducción⁵³⁻⁶¹. Aunque este aspecto todavía no se ha evaluado específicamente en nuestro país, la tradición y el respaldo que suponen la opinión y la recomendación del pediatra sobre la inmunización frente a una enfermedad, y más en nuestro entorno, puede tener una influencia muy importante en la decisión y el posicionamiento de los padres o adolescentes frente a la vacuna⁵³⁻⁶¹.

CONCLUSIONES

La identificación de la relación del VPH con el cáncer de cérvix y otras formas de cáncer epitelial, los enormes costes económicos y sociales relacionados con la enfermedad, el conocimiento de los factores de riesgo epidemiológicos para la infección y la historia natural de la enfermedad y la próxima disponibilidad de vacunas preventivas eficaces proporcionan una oportunidad única en la historia para ejecutar una estrategia de prevención primaria del cáncer de cérvix, sus precursores y otras patologías relacionadas ocasionadas por los VPH como las verrugas genitales o la papilomatosis laríngea recurrente.

La vacuna frente al VPH abre una nueva línea de prevención durante la edad pediátrica de patologías de presentación habitual y característica en la edad adulta, pero que pueden iniciarse ya durante la infancia. Constituye una necesidad de primer orden realizar la formación específica de los profesionales de la pediatría en este terreno.

Aunque todavía existen diversas cuestiones por esclarecer respecto a la vacuna frente al VPH, su disponibilidad es inminente, y una vez más el pediatra desempeñará un papel determinante y esencial, no siempre reconocido, en su aceptación y difusión, en su correcta administración y grado de cobertura alcanzada, e incluso en la sensibilización de las autoridades sanitarias implicadas en las decisiones de salud global. Sin duda un nuevo reto que los pediatras abordaremos con profesionalidad y eficacia, buscando como siempre, lo mejor para la salud presente y futura de nuestros niños.

BIBLIOGRAFÍA

- Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 1:1-15.
- 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.
- Herrero R, Castellsague X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaran P, et al. Human papillomavirus and oral cancer: The International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1772-83.
- Munoz N. Human papillomavirus and cancer: The epidemiological evidence. *J Clin Virol*. 2000;19:1-5.
- 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.
- Von Krogh G. Management of anogenital warts (condylomata acuminata). *Eur J Dermatol*. 2001;11:598-603; quiz 604.
- Jayasinghe YL, Garland SM. Genital warts in children: What do they mean? *Arch Dis Child*. 2006 (pendiente de publicación).
- 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.
- Tarkowski TA, Koumans EH, Sawyer M, Pierce A, Black CM, Papp JR, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection and abnormal cytologic test results in an urban adolescent population. *J Infect Dis*. 2004;189:46-50.
- Shew ML, Fortenberry JD. VPH infection in adolescents: Natural history, complications, and indicators for viral typing. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2005;16:168-74.
- Brown DR, Shew ML, Qadadri B, Neptune N, Vargas M, Tu W, et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *J Infect Dis*. 2005;191:182-92.
- Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H, Blomfield P, Bailey A, Young LS, et al. High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. *Bjog*. 2002;109:96-8.
- Villa LL. Prophylactic HPV vaccines: Reducing the burden of HPV-related diseases. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 1:23-8.
- Lowy DR, Schiller JT. Prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Clin Invest*. 2006;116:1167-73.
- Stanley MA. Human papillomavirus vaccines. *Rev Med Virol*. 2006;16:139-49.
- 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.
- Melsheimer P, Kaul S, Dobeck S, Bastert G. Immunocytochemical detection of HPV high-risk type L1 capsid proteins in LSIL and HSIL as compared with detection of HPV L1 DNA. *Acta Cytol*. 2003;47:124-8.
- WHO vaccine report. The current status of development of prophylactic vaccines against human papillomavirus infection. Report of a technical meeting. World Health Organization; 1999. Disponible en: http://www.who.int/vaccine_research/documents/en/PVH1.pdf (última consulta 16-7-2006).
- Zur Hausen H. Papillomavirus infections—a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta*. 1996;1288:F55-F78.
- Linnehan MJ, Groce NE. Counseling and educational interventions for women with genital human papillomavirus infection. *AIDS Patient Care STDS*. 2000;14:439-45.
- Sinal SH, Woods CR. Human papillomavirus infections of the genital and respiratory tracts in young children. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2005;16:306-16.
- Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 2006;354:2645-54.
- Bleeker MC, Berkhof J, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, Van den Brule AJ, Starink TM, et al. HPV type concordance in sexual

- couples determines the effect of condoms on regression of flat penile lesions. *Br J Cancer*. 2005;92:1388-92.
24. Hogewoning CJ, Bleeker MC, Van den Brule AJ, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Berkhof J, et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: A randomized clinical trial. *Int J Cancer*. 2003;107:811-6.
 25. Kahn JA, Rosenthal SL, Succop PA, Ho GY, Burk RD. The interval between menarche and age of first sexual intercourse as a risk factor for subsequent HPV infection in adolescent and young adult women. *J Pediatr*. 2002;141:718-23.
 26. Kahn JA, Rosenthal SL, Succop PA, Ho GY, Burk RD. Mediators of the association between age of first sexual intercourse and subsequent human papillomavirus infection. *Pediatrics*. 2002;109:E5.
 27. Burk RD, Ho GY, Beardsley L, Lempa M, Peters M, Bierman R. Sexual behavior and partner characteristics are the predominant risk factors for genital human papillomavirus infection in young women. *J Infect Dis*. 1996;174:679-89.
 28. Burk RD, Kelly P, Feldman J, Bromberg J, Vermund SH, DeHovitz JA, et al. Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. *Sex Transm Dis*. 1996;23:333-41.
 29. Minkoff H, Feldman JG, Strickler HD, Watts DH, Bacon MC, Levine A, et al. Relationship between smoking and human papillomavirus infections in HIV-infected and -uninfected women. *J Infect Dis*. 2004;189:1821-8.
 30. García-Closas R, Castellsague X, Bosch X, González CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: A review of recent evidence. *Int J Cancer*. 2005;117:629-37.
 31. Maciag PC, Schlecht NF, Souza PS, Rohan TE, Franco EL, Villa LL. Polymorphisms of the human leukocyte antigen DRB1 and DQB1 genes and the natural history of human papillomavirus infection. *J Infect Dis*. 2002;186:164-72.
 32. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 1:16-22.
 33. Nguyen HH, Broker TR, Chow LT, Álvarez RD, Vu HL, Andra-si J, et al. Immune responses to human papillomavirus in genital tract of women with cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2005;96:452-61.
 34. Kadish AS, Timmins P, Wang Y, Ho GY, Burk RD, Ketz J, et al. Regression of cervical intraepithelial neoplasia and loss of human papillomavirus (HPV) infection is associated with cell-mediated immune responses to an HPV type 16 E7 peptide. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11:483-8.
 35. Snijders PJ, Steenbergen RD, Heideman DA, Meijer CJ. HPV-mediated cervical carcinogenesis: Concepts and clinical implications. *J Pathol*. 2006;208:152-64.
 36. 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 randomized controlled trial. *Lancet*. 2004;364:1757-65.
 37. 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 randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol*. 2005;6:271-8.
 38. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2006;107:18-27.
 39. 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.
 40. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Álvarez FB, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med*. 2002;347:1645-51.
 41. Harro CD, Pang YY, Roden RB, Hildesheim A, Wang Z, Reynolds MJ, et al. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:284-92.
 42. Fife KH, Wheeler CM, Koutsky LA, Barr E, Brown DR, Schiff MA, et al. Dose-ranging studies of the safety and immunogenicity of human papillomavirus type 11 and type 16 virus-like particle candidate vaccines in young healthy women. *Vaccine*. 2004;22:2943-52.
 43. Evans TG, Bonnez W, Rose RC, Koenig S, Demeter L, Suzich JA, et al. A Phase 1 study of a recombinant viruslike particle vaccine against human papillomavirus type 11 in healthy adult volunteers. *J Infect Dis*. 2001;183:1485-93.
 44. Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, Beutner K, Coyne MY, Liang H, et al. Human papillomavirus (PVH) type distribution and serological response to PVH type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol*. 1995;33:2058-63.
 45. 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.
 46. 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).
 47. Informe de la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos sobre Gardasil®. Disponible en: <http://www.fda.gov/cber/products/hpvmer060806.htm> (última consulta 15-07-2006).
 48. HPV vaccine. Advisory Committee on Immunization Practices. Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nip/vaccine/hpv/default.htm> (última consulta 15-07-2006).
 49. Dubin G. Enhanced immunogenicity of a candidate human papillomavirus (HPV) 16/18 L1 virus like particle (VLP) vaccine with novel AS04 adjuvant in preteens/adolescents. Presentado en: 45th Annual International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). December 2005, Washington, USA.
 50. Muñoz N. A Review of the initial Phase III Clinical Data for the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine, 6th International Multidisciplinary Congress of the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia. Presentado en: EUROGIN, April 2006, Paris.
 51. Barnabas RV, Laukkanen P, Koskela P, Kontula O, Lehtinen M, Garnett GP. Epidemiology of HPV 16 and Cervical Cancer in Finland and the Potential Impact of Vaccination: Mathematical Modelling Analyses. *PLoS Med*. 2006;3(5):e138.
 52. Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis*. 2006;6:21-31.
 53. Kahn JA, Zimet GD, Bernstein DI, Riedesel JM, Lan D, Huang B, et al. Pediatricians' intention to administer human papillomavirus vaccine: The role of practice characteristics, knowledge, and attitudes. *J Adolesc Health*. 2005;37:502-10.
 54. Kahn JA, Bernstein DI. Human papillomavirus vaccines and adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005;17:476-82.
 55. Olshen E, Woods ER, Austin SB, Luskin M, Bauchner H. Parental acceptance of the human papillomavirus vaccine. *J Adolesc Health*. 2005;37:248-51.
 56. Zimet GD, Mays RM, Sturm LA, Ravert AA, Perkins SM, Juliar BE. Parental attitudes about sexually transmitted infection vac-

- cination for their adolescent children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159:132-7.
57. Dempsey AF, Zimet GD, Davis RL, Koutsky L. Factors that are associated with parental acceptance of human papillomavirus vaccines: A randomized intervention study of written information about PVH. *Pediatrics.* 2006;117:1486-93.
 58. Riedesel JM, Rosenthal SL, Zimet GD, Bernstein DI, Huang B, Lan D, et al. Attitudes about human papillomavirus vaccine among family physicians. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2005;18:391-8.
 59. Kadish AS, Einstein MH. Vaccine strategies for human papillomavirus-associated cancers. *Curr Opin Oncol.* 2005;17:456-61.
 60. Zimet GD, Perkins SM, Sturm LA, Bair RM, Juliar BE, Mays RM. Predictors of STI vaccine acceptability among parents and their adolescent children. *J Adolesc Health.* 2005;37:179-86.
 61. Mays RM, Sturm LA, Zimet GD. Parental perspectives on vaccinating children against sexually transmitted infections. *Soc Sci Med.* 2004;58:1405-13.