

Vacunas frente al virus del papiloma humano

J.M. Bayas Rodríguez

Asociación Española de Vacunología (AEV). Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología. UASP. Hospital Clínic. Barcelona.

El cáncer de cuello de útero es el segundo cáncer más frecuente en las mujeres de todo el mundo y el primero en los países de baja renta donde la práctica inexistencia de los programas de cribado no permite el diagnóstico precoz de la enfermedad¹ ni el tratamiento consiguiente. Diversas investigaciones realizadas en los últimos años han demostrado el amplio espectro de patologías asociadas a la infección por diferentes genotipos del virus del papiloma humano (VPH)²⁻⁴. Algunos de estos genotipos (el 16, el 18 y otros) son responsables de las lesiones precursoras y del cáncer de cuello de útero. Otros cánceres menos comunes como los de vagina, vulva, ano, pene y orofaringe están también relacionados con la infección por el VPH^{5,6}. Asimismo, las verrugas genitales (condilomas acuminados) son el resultado de la infección por determinados genotipos del VPH (fundamentalmente 6 y 11)⁷.

Actualmente está bien establecido que la infección persistente del tracto genital por ciertos tipos de VPH es condición necesaria, aunque no suficiente, para el desarrollo de la enfermedad. Así lo avalan numerosos estudios clínicos, epidemiológicos, virológicos y de biología molecular^{2,8-10} realizados en los últimos años.

Las investigaciones orientadas al desarrollo de vacunas preventivas capaces de impedir la infección vírica persistente y sus consecuencias se iniciaron hace poco más de una década¹¹. Estas vacunas están ya disponibles en algunos países. En los años venideros su empleo sistemático, fundamentalmente antes del inicio de las relaciones sexuales, permitirá cambiar de modo sustancial la historia natural de la enfermedad asociada a la infección por el VPH.

VACUNAS PREVENTIVAS

Bases inmunológicas

En la mayoría de los individuos la infección por el VPH induce una inmunidad local de tipo celular que consigue eliminar el virus, curar las lesiones y proteger frente a nuevas infecciones por el mismo genotipo. En algunos casos, pero no en todas las personas, se produce además una respuesta de tipo humoral mediada por anticuerpos contra epitopos conformacionales de la proteína L1 de la cápside¹². Estos anticuerpos, de tipo neutralizante, neutralizan el VPH del mismo genotipo en modelos *in vitro* e *in vivo*. Los títulos de anticuerpos logrados de este modo son bajos, en razón probablemente, a la poco eficiente presentación del antígeno al sistema inmune, ya que las proteínas de la cápside se expresan sólo en las capas superiores del epitelio infectado con la consiguiente ausencia de viremia¹³. Así, la ausencia de citólisis e inflamación limita o impide el contacto con las células presentadoras del antígeno y los macrófagos. Como consecuencia, la respuesta de anticuerpos producidos por los linfocitos B en los ganglios linfáticos y el bazo es muy limitada¹⁴.

A pesar de los reducidos títulos inducidos por la infección natural, los modelos animales señalan que son protectores frente a ulteriores infecciones por el VPH (al menos por el mismo genotipo). Esta protección parece ser muy duradera, quizás de por vida, lo cual permitió plantear la hipótesis de que los anticuerpos logrados tras la vacunación podrían conferir, también, inmunidad de larga duración.

Tipos de vacunas y fundamentos

Aunque el presente artículo se centra únicamente en las vacunas preventivas, ya disponibles en un elevado número de países, es preciso señalar que dado que el impacto de la vacunación preventiva rutinaria se producirá a medio y largo plazo, está plenamente justificada la investigación en vacunas terapéuticas. Se basan estas en las proteínas no estructurales E y pretenden inducir la inmunidad celular. Si bien, algunos resultados obtenidos en modelos animales han sido satisfactorios, los estudios realizados en seres humanos han mostrado, por el momento, una eficacia muy limitada¹⁵.

En los últimos años se han desarrollado dos tipos de vacunas preventivas por parte de dos compañías farmacéuti-

Correspondencia: J.M. Bayas Rodríguez.
Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología.
Hospital Clínic de Barcelona.
C/ Villarroel, 170.
08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: jmbayas@clinic.ub.es

Tabla 1. Vacunas preventivas contra el virus del papiloma humano (VPH)

	GlaxoSmithKline	Sanofi Pasteur MSD
Nombre comercial	Cervarix®	Gardasil®
Origen de las proteínas recombinantes L1	Baculovirus	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Genotipos de VPH	16, 18	6, 11, 16, 18
Adyuvante	AS04	Fosfato de Aluminio
Indicación	Cáncer de cérvix	Cáncer de cérvix y condilomas
Pauta	0, 1 y 6 meses	0, 2 y 6 meses
Registro FDA	Previsto en 2007	Junio de 2006
Registro EMEA	Septiembre de 2007	Septiembre de 2006

EMEA: *European Medicines Agency*; FDA: *Food and Drug Administration*.

cas. Ambas emplean las proteínas estructurales de la cápside L1, obtenidas por recombinación genética a partir de baculovirus en el caso de GlaxoSmithKline (Cervarix®), y de *Saccharomyces cerevisiae* en el caso de Sanofi Pasteur MSD (Gardasil®). Las proteínas recombinantes L1 obtenidas de estos modos tienen la propiedad de autoensamblarse, dando lugar a las denominadas partículas VLP (*virus like particles*)¹⁶. Estas partículas VLP, libres de ADN, son morfológica y antigénicamente similares al "auténtico" VPH. De modo esquemático, el procedimiento comienza por aislar el fragmento de ADN que codifica la síntesis de L1, insertarlo en un plásmido y finalmente introducirlo en un vector de expresión.

Ambas vacunas utilizan como antígeno vacunal este tipo de partículas. Cervarix® es una vacuna bivalente VPH 16 y 18, a 20 y 20 µg por dosis, que emplea como adyuvante AS04 que contiene 500 µg de hidróxido de aluminio y 50 µg de 3-desacil monofosforil lípido A (MPL), derivado de un polisacárido detoxicado de la *Salmonella minnesota*. El AS04 está diseñado para mejorar la respuesta inmune humoral y celular e incrementar la duración de la protección¹⁷. Este adyuvante patentado se emplea ya en vacunas contra la hepatitis B disponibles comercialmente¹⁸. Gardasil® es una vacuna tetravalente para el VPH 6, 11, 16 y 18, a 20, 40, 40 y 20 µg por dosis, que incluye, además de los tipos oncogénicos, VLP de los genotipos 6 y 11, principales responsables de las verrugas genitales; emplea como adyuvante 225 µg de fosfato de aluminio. En la tabla 1 se muestran las características principales de las dos vacunas preventivas actualmente disponibles.

Los primeros estudios realizados en animales con papiloma virus (oral canino, del conejo de cola blanca, bovino, murino y mono verde africano) sirvieron para demostrar la posibilidad de inducir la formación de anticuerpos neutralizantes contra los epítomos L1 y L2¹⁹. Estos anticuerpos eran capaces de neutralizar el VPH *in vitro* y aparecían en suero y en las secreciones vaginales, en concentraciones muy superiores a las inducidas por la infección natural²⁰. Asimismo, demostraron tener una persistencia prolongada.

Los modelos animales mostraron también que la inmunidad frente al VPH es, en general, tipospecífica y sólo hay inmunidad cruzada entre los tipos más emparentados (VPH-16 con 31, 33, 35, 52, 58 y 67; y VPH-18 con 39, 45, 59, 68 y 70). Desafortunadamente no hay inmunidad

cruzada entre el VPH-16 y el VPH-18, principales responsables del cáncer de cérvix y de las lesiones precursoras, por lo que pronto se concluyó que una vacuna preventiva eficaz en seres humanos debería contener, al menos, VLP de ambos genotipos.

Variables de eficacia protectora de la vacunación

Conocida la historia natural de la infección por el VPH, la opción de observar la aparición de la enfermedad (carcinoma invasor) como variable de eficacia protectora de la vacunación, como se haría con una enfermedad en la que el intervalo entre exposición y enfermedad es reducido, era inviable desde un punto de vista práctico y ético, ya que la progresión hacia el carcinoma invasor puede durar varias décadas, exigiría un tamaño muestral de más de 400.000 sujetos y tendría que dejar sin tratamiento a las lesiones premalignas. Por estos motivos, la valoración de la eficacia protectora se ha basado en la observación de variables virológicas y clínicas. Las virológicas son la capacidad de la vacuna para impedir la infección incidente y la infección persistente por el mismo genotipo vírico entre visitas sucesivas con intervalos de 6 o más meses, como precursora de la neoplasia intraepitelial de cérvix (CIN) 2-3 y cáncer²¹. Las variables clínicas son la prevención de la CIN.

Principales estudios de fase II

En el año 2002, Laura Koutsky et al²² publicaron en la revista *New England Journal of Medicine* el primer ensayo aleatorizado en fase II con la vacuna desarrollada por Merck Research, que demostraba de forma fehaciente la capacidad de VLP del VPH-16 para originar la formación de anticuerpos neutralizantes. Este primer trabajo demostraba también la eficacia y la seguridad de la vacuna. El estudio realizado en Estados Unidos en mujeres de 16 a 23 años, con menos de 5 parejas seronegativas por el VPH y ADN-VPH negativas, empleó 3 dosis de 40 µg de VLP VPH-16 y pauta de 0, 2 y 6 meses. Los títulos de anticuerpos logrados tras la vacunación eran casi 60 veces superiores a los inducidos por la infección natural. Tras un periodo de seguimiento de 17,4 meses, la eficacia para prevenir la infección persistente y la CIN fue del 100% (intervalo de confianza [IC] del 95% = 90-100) y del 91,2% (IC 95% = 80-97) para prevenir la infección transitoria. La reactogenicidad observada en los grupos que recibieron vacuna y

placebo (225 µg de adyuvante de Al) fue similar. El seguimiento durante 3,5 años mostró una eficacia protectora frente a la CIN 2-3 del 100% (IC 95% = 65-100) y del 94% (IC 95% = 88-98%) frente a la infección persistente²³.

En 2004, Diane Harper et al publicaron en *Lancet*²⁴ los primeros resultados de un ensayo clínico fase IIb multicéntrico realizado en mujeres de 15 a 25 años con menos de 7 parejas seronegativas para el VPH y ADN-VPH negativas, en Estados Unidos, Canadá y Brasil, con la vacuna bivalente adyuvada con AS04 de GlaxoSmithKline con VLP de VPH-16 y VPH-18 y pauta de 0, 1 y 6 meses. Los títulos de anticuerpos logrados tras la vacunación fueron del orden de 107 y 82 veces superiores para VPH-16 y VPH-18, respectivamente, que los observados tras la infección natural. Tras un período de seguimiento de 27 meses, la eficacia para prevenir la infección y las lesiones fue la siguiente: 91,6% (IC 95% = 64,5-98,0) para la infección incidente (análisis según protocolo); 100% (IC 95% = 47,0-100) para la infección persistente (análisis según protocolo); 95,1% (IC 95% = 63,5-99,3) para la infección persistente (análisis según intención de tratar) y 92,9% (IC 95% = 70,0-98,3) para prevenir anomalías citológicas asociadas a VPH-16, 18. El estudio mostró similar reactividad general y ligera mayor reactividad local en el grupo en estudio respecto al placebo (500 µg de Al).

En 2005, Luisa Villa et al publicaron en *Lancet Oncology*²⁵ los hallazgos obtenidos de un estudio fase II con la vacuna tetravalente de Sanofi Pasteur MSD, con VLP de VPH-16 y VPH-18 (40 µg y 20 µg respectivamente) y VLP de VPH-6 y VPH-11 (20 µg y 40 µg respectivamente) y pauta de 0, 2 y 6 meses. Participaron mujeres de 16 a 23 años con menos de 5 parejas de Brasil, Europa y Estados Unidos, que fueron seguidos durante 36 meses. Para cualquiera de los 4 serotipos contenidos en la vacuna el estudio mostró una eficacia del 89% (IC 95% = 70-97) para prevenir la infección; del 90% (IC 95% = 71-97) para prevenir la infección o la enfermedad, y del 100% (IC 95% = 16-100) para prevenir la enfermedad clínica asociada a cualquiera de los tipos vacunales. Tras 36 meses de seguimiento, los títulos de anticuerpos contra los genotipos 16 y 18 se mantuvieron muy por encima de los niveles producidos por la infección natural, mientras que los títulos contra los genotipos 6 y 11 eran solo ligeramente superiores a los conferidos por la infección natural.

Un trabajo publicado por Harper et al en abril de 2006²⁶, sobre la inmunogenicidad de la vacuna bivalente tras 4,5 años de seguimiento del estudio antes referido²⁴, encontró un 98% de vacunadas seropositivas, con una eficacia protectora del 96,9% (IC 95% = 81,3-99,9) para prevenir la infección incidente; del 94,3% (IC 95% = 63,2-99,9) para prevenir la infección persistente; y del 100% (IC 95% = 42,4-100) para evitar cualquier tipo de CIN. Tras el seguimiento de 4,5 años los títulos de anticuerpos inducidos por la vacunación eran 17 y 14 veces superiores (frente a los serotipos 16 y 18 respectivamente) respecto a la infección natural. Un aspecto relevante de este estudio es que demostró, además, la capacidad de la vacuna para preve-

nir la infección por otros tipos de VPH no contenidos en la vacuna. Así, la eficacia para prevenir la infección incidente frente al VPH-45 fue del 94,2% (IC 95% = 63,3-99,9) y frente al VPH-31 del 54,5% (IC 95% = 11,5-77,7). Observaciones posteriores de seguimiento de los niveles de anticuerpos y eficacia protectora frente a la infección y la enfermedad asociada a genotipos vacunales y no vacunales, presentadas en la reunión anual del pasado mes de abril de la *American Association for Cancer Research* (AACR), parecen confirmar estos aspectos. Así, Gall et al²⁷ hallaron tras 5,5 años de seguimiento una eficacia del 68% (IC 95% = 7-91) para prevenir lesiones de alto grado por cualquier tipo de genotipo oncogénico.

Otro trabajo publicado en diciembre de 2006 por Villa et al de mantenimiento de anticuerpos tras la vacunación con vacuna tetravalente²⁸, halló 5 años después de la vacunación una eficacia protectora del 95,6% (IC 95% = 83,3-99,5) para prevenir la infección persistente y del 100% (IC 95% = 12,4-100) para prevenir la enfermedad (displasia cervical o verrugas genitales asociadas a los serotipos contenidos en la vacuna). Los mencionados estudios de seguimiento de Harper y Villa, así como otras observaciones, concuerdan en sugerir que la protección inducida por la vacunación parece ser muy prolongada.

Aunque la mayor parte de los estudios se han centrado en mujeres de hasta 26 años de edad, la respuesta a la vacunación también ha sido evaluada en mujeres de más edad. Así, un estudio realizado en Alemania y Polonia en mujeres de 15 a 55 años de edad con la vacuna VPH 16-18 demostró una respuesta serológica del 100% en todas las mujeres inicialmente seronegativas²⁹. Los títulos de anticuerpos más bajos observados en el séptimo mes correspondieron al grupo de más edad (46-55 años), si bien este título resultó ser unas 3-4 veces superior al hallado en estudios de seguimiento de 48 meses de duración.

Ensayos clínicos de fase III

Más recientemente se han publicado resultados parciales o preliminares de, al menos, dos de los grandes ensayos clínicos de fase III actualmente en curso y que incluyen más de 40.000 personas de un amplio número de países.

En mayo de 2007 se publicaron en la revista *New England Journal of Medicine* resultados de dos estudios en curso con Gardasil®. El estudio FUTURE I³⁰ es un ensayo aleatorizado (n = 5.455), doble ciego, controlado con placebo, con 3 años de seguimiento, realizado en mujeres sanas de 16-24 años de edad. Su objetivo era evaluar la eficacia de la vacuna en la prevención de lesiones anogenitales externas (verrugas genitales, neoplasias intraepiteliales vulvares y vaginales o cáncer) y lesiones cervicales (CIN, adenocarcinoma *in situ* o cáncer) causadas por los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH. La eficacia de la vacuna para prevenir las lesiones anogenitales externas por genotipos incluidos en la vacuna fue del 100% (IC 95% = 94-100) en análisis según protocolo y del 73% (IC 95% = 58-83) en análisis según intención de tratar. La eficacia de la vacuna para prevenir las lesiones cervicales por genotipos incluidos en la vacuna

fue también del 100% (IC 95% = 94-100) en análisis según protocolo y del 55% (IC 95% = 40-66) en análisis según intención de tratar. La eficacia de la vacuna para prevenir lesiones anogenitales externas por cualquier genotipo fue del 34% (IC 95% = 15-49) y del 20% (IC 95% = 8-31) para prevenir lesiones cervicales.

El estudio FUTURE II³¹, también con vacuna tetravalente, es un ensayo aleatorizado (n = 12.167), doble ciego, controlado con placebo, con 3 años de seguimiento realizado en mujeres sanas de 15-26 años de edad. Su objetivo era evaluar la eficacia de la vacuna en la prevención de la CIN 2-3, adenocarcinoma *in situ* o cáncer invasor provocado por los tipos 16 y 18 del VPH. La eficacia global de la vacuna para prevenir cualquier tipo de lesión de alto grado fue del 98% (IC 95% = 86-100) en análisis según protocolo y del 44% (IC 95% = 26-58) en análisis según intención de tratar. La eficacia de la vacuna para prevenir cualquier tipo de lesión de alto grado por cualquier genotipo del VPH fue del 17% (IC 95% = 1-31).

En julio de 2007 se han publicado en la revista *Lancet*³² resultados preliminares de un estudio de eficacia vacunal realizado con la vacuna bivalente Cervarix® (PATRICIA). Se trata del estudio más amplio realizado hasta la fecha. El ensayo, doble ciego controlado con vacuna de la hepatitis A, ofrece datos de un seguimiento medio de 15 meses tras la vacunación con la primera dosis. Se llevó a cabo con 18.664 mujeres de 15 a 25 años procedentes de 14 países de Europa, Asia-Pacífico, Latinoamérica y Norteamérica. Una singularidad de este ensayo es la de ser en cierto modo “poblacional”, ya que participó una población extensa de mujeres, muchas de ellas ya expuestas con anterioridad a genotipos de VPH oncogénicos o con anomalías citológicas. El objetivo principal era evaluar la eficacia de la vacuna para prevenir lesiones precancerosas asociadas a los virus 16 y 18 en mujeres ADN-VPH negativas y seronegativas. Los objetivos secundarios fueron determinar la eficacia frente a las infecciones persistentes a los 6 y 12 meses por los tipos 16, 18 y otros de carácter oncogénico, así como la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna.

La eficacia de la vacuna para prevenir lesiones de alto grado por los tipos 16-18 fue del 100% (IC 95% = 74,2-100). Una novedosa y notable aportación de este estudio fue constatar que en las lesiones precancerosas coexisten varios tipos de virus oncogénicos, y no un único tipo como se pensaba. Si el análisis de eficacia vacunal se realiza teniendo en cuenta solamente los virus detectados en la lesión, sin considerar la posible presencia previa de los tipos 16 y/o 18 en las muestras de cuello de útero tomadas los meses anteriores, la eficacia vacunal fue del 90,4% (IC 95% = 53,4-99,3). El estudio demuestra, además, la existencia de protección cruzada frente a la infección persistente (6 meses) por el VPH-45: 59,9% (IC 95% = 2,6-85,2); VPH-31: 36,1% (IC 95% = 0,5-59,5) y VPH-52: 31,6% (IC 95% = 3,5-51,9). La eficacia de la vacuna para prevenir la infección persistente (12 meses) por otros 12 tipos de virus oncogénicos no contenidos en la vacuna fue del 27,1% (IC 95% = 0,5-46,8).

PERSPECTIVAS DE LA VACUNACIÓN. REPERCUSIONES EN LA SALUD PÚBLICA

Existe un amplio consenso en que la edad óptima de vacunación para el VPH es antes del inicio de las relaciones sexuales; esta edad varía de forma considerable de unos países y culturas a otros. Las niñas de 9 a 13 años constituyen la franja de edad ideal para la vacunación rutinaria y deben ser objeto de atención prioritaria³³. Aunque el ámbito de vacunación (Atención Primaria, etc.) puede ser muy variable, la consecución de coberturas elevadas podría ser más fácil de lograr en comunidades donde la vacunación en el ámbito escolar está consolidada, como es el caso de algunas Comunidades Autónomas en España³⁴. En todo caso, la vacunación limitada a estas cohortes tardaría más de 20 años en tener un impacto en la ocurrencia del cáncer de cuello de útero, por lo que deben emplearse también otras estrategias de vacunación complementarias.

Estas estrategias deben incluir la vacunación “de rescate” de adolescentes y mujeres que no han iniciado todavía relaciones sexuales y la vacunación de mujeres sexualmente activas que ya han podido ser infectadas. La vacunación de mujeres infectadas en el momento de la vacunación por alguno de los tipos oncogénicos, únicamente confiere protección frente a los genotipos restantes³⁵, por lo que el beneficio de la vacunación en estos grupos será más limitado.

Los ensayos clínicos han demostrado la eficacia de la vacuna para prevenir la infección y las lesiones a ella asociadas en mujeres de 15-26 años, VPH-ADN negativas y serológicamente negativas para los tipos de VPH contenidos en la vacuna. Asimismo, la vacunación de mujeres ya infectadas de modo natural con estos tipos no se ha asociado con acontecimientos adversos de ningún tipo³⁶. La vacunación tampoco requiere exámenes serológicos previos ni pruebas de VPH-ADN, ya que alrededor de la mitad de las personas que han sido infectadas permanecen serológicamente negativas y las pruebas comerciales están orientadas a la identificación de mujeres con neoplasia, más que a la búsqueda de infección por el VPH^{12,37}.

La introducción de la vacunación en los países no industrializados tendrá numerosas dificultades. Las nuevas vacunas son relativamente caras, debido a la avanzada tecnología requerida para su desarrollo y a los actuales requerimientos reguladores para su autorización. Otra potencial dificultad será que existen otras vacunas “con las que competir”, como las vacunas antineumocócica y antirotavirus, además de asegurar coberturas aceptables de vacunación con vacunas de reciente introducción como la de la hepatitis B y el *Haemophilus influenzae* b. La Alianza Global para la Vacunas y la Inmunización (GAVI) y otras iniciativas más recientes como el *Advanced Market Commitments* o Compromisos de Mercado Anticipados (AMC) pueden contribuir a favorecer la disponibilidad de vacunas frente al VPH en las áreas geográficas que más lo precisan^{38,39}.

La extensión de la vacunación a una elevada proporción de la población de riesgo requerirá una buena coordinación entre varios sectores, entre ellos los vinculados a la in-

munización pediátrica, la salud sexual y reproductiva y el control del cáncer.

Los programas de cribado deberán ser reevaluados, pero la vacunación contra el VPH incluso cuando se haya incorporado a los calendarios sistemáticos y logrado elevadas coberturas en las jóvenes de 9-13 años, y sea utilizada en mujeres adultas no permitirá la eliminación de estos programas de cribado. Las principales razones son que la vacunación en mujeres adultas tendrá coberturas necesariamente limitadas, mucho menores a las conseguidas en las cohortes de preadolescentes, y además no será efectiva en mujeres previamente infectadas. Por otro lado, la vacunación no protegerá contra los serotipos del VPH no incluidos en la vacuna, siendo además la variación geográfica importante en este sentido (la protección teórica contra los serotipos 16 y 18 oscilaría entre el 62 y el 77%)⁴⁰. Finalmente, aunque la protección contra los genotipos vacunales oncogénicos parece ser muy elevada (100%), no se dispone todavía de suficiente información sobre la duración de la misma, ni sobre la protección cruzada contra otros genotipos de alto riesgo oncogénico.

Varios modelos matemáticos han intentado estimar cuál será el impacto de la vacunación en la carga de la enfermedad. La disminución de la incidencia del cáncer de cérvix llevará consigo una drástica reducción en las citologías cervicales anómalas. Aunque la mayor parte de estas atipias celulares y lesiones de bajo grado son pasajeras y remiten de modo espontáneo, representan una importante carga emocional para las mujeres que las padecen, y un coste elevado para el sistema sanitario, aspectos ambos que se verán beneficiados con la progresiva introducción y mejora de las estrategias de vacunación contra el VPH⁴¹.

Una cuestión pendiente es el potencial beneficio comunitario de la vacunación de los varones. La vacunación de mujeres y varones dependerá de hasta qué punto la vacunación selectiva de mujeres consiga controlar la propagación de la infección. Algunos modelos han sugerido que la vacunación de los varones sería coste efectiva sólo en circunstancias en que la vacunación de las mujeres tuviera bajas coberturas, inferiores al 50%. Probablemente la inmunidad de grupo conseguiría proteger a los individuos no vacunados sólo en un contexto en el que se lograran coberturas vacunales muy elevadas³⁶. A diferencia del riesgo más homogéneo de otras enfermedades prevenibles mediante la vacunación, como la rubéola, cuya vacunación fue introducida inicialmente sólo en mujeres, la transmisión sexual del VPH hace que el riesgo sea más heterogéneo en función de las pautas de conducta sexual.

COMENTARIO FINAL

La ya cercana disponibilidad de vacunas seguras y eficaces contra los principales tipos oncogénicos del VPH abre la posibilidad, a medio plazo, de modificar radicalmente la historia natural de la infección por estos virus, que suponen la infección de transmisión sexual más común. Un metaanálisis publicado en julio de 2007 realizado en mujeres con una citología normal⁴² señala que casi 300 mi-

llones de mujeres en el mundo son portadoras de ADN para el VPH, una tercera parte de ellas por los genotipos 16 y/o 18. Disponemos ahora de las bases científicas necesarias para la aplicación consecuyente de medidas de prevención secundaria y de prevención primaria capaces de reducir sustancialmente, a escala mundial, la carga de la enfermedad. Numerosos organismos relacionados con la salud pública, entre ellos, lógicamente, la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁴³, han tomado posición al respecto y están emitiendo directrices orientadas a favorecer el empleo de la vacuna. El desarrollo con éxito de los programas de vacunación requerirá, además de un importante esfuerzo financiero, el soporte de las autoridades de salud pública, la coordinación de los trabajadores sanitarios de diferentes ámbitos y la concienciación de la población general.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006;118:3030-44.
2. Bosch FX, Manos M, Fiander A, Nimako M, Man S, Wilkinson GW, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer. A worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87:796-802.
3. 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.
4. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:342-50.
5. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S11-25.
6. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S42-51.
7. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004;324:17-27.
8. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, Glass AG, Cadell DM, Rush BB, et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85:958-64.
9. Schiffman MH, Castle P. Epidemiologic studies of a necessary causal risk factor: human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst*. 2003;9:E2.
10. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:518-27.
11. Inglis S, Shaw A, Koenig S. Chapter 11: HPV vaccines: Commercial research & development. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S99-105.
12. Dillner J. The serological response to papillomaviruses. *Semin Cancer Biol*. 1999;9:423-30.
13. Wikstrom A, van Doornum GJ, Kirnbauer R, Quint WG, Dillner J. Prospective study on the development of antibodies against human papillomavirus type 6 among patients with condyloma acuminata or new asymptomatic infection. *J Med Virol*. 1995;46:368-74.
14. Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Chapter 12: Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S106-13.
15. Adams M, Borysiewicz L, Fiander A, Man S, Jasani B, Navabi H, et al. Clinical studies of human papilloma vaccines in pre-invasive and invasive cancer. *Vaccine*. 2001;19:2549-56.
16. Kirnbauer R, Booy F, Cheng N, Lowy DR, Schiller JT. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89:12180-4.
17. Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Norel S, Dessy F, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine*. 2006;24:5937-49.

18. Tong NK, Beran J, Kee SA, Miguel JL, Sánchez C, Bayas JM, et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted hepatitis B vaccine in pre-hemodialysis and hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2005;68:2298-303.
19. Christensen ND, Höpfl R, DiAngelo SL, Cladel NM, Patrick SD, Welsh PA, et al. Assembled baculovirus-expressed human papillomavirus type 11 L1 capsid protein virus-like particles are recognized by neutralizing monoclonal antibodies and induce high titres of neutralizing antibodies. *J Gen Virol.* 1994;75:2271-6.
20. Lowe RS, Brown DR, Bryan JT, Cook JC, George HA, Hofmann KJ, et al. Human papillomavirus type 11 (HPV-11) neutralizing antibodies in the serum and genital mucosal secretions of African green monkeys immunized with HPV-11 virus-like particles expressed in yeast. *J Infect Dis.* 1997;176:1141-5.
21. Liaw KL, Glass AG, Manos MM, Greer CE, Scott DR, Sherman M, et al. Detection of human papillomavirus DNA in cytologically normal women and subsequent cervical squamous intraepithelial lesions. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:954-60.
22. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al; Proof of Principle Study Investigators. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med.* 2002;347:1645-51.
23. 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.
24. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364:1757-65.
25. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005;6:271-8.
26. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al; HPV Vaccine Study group. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367:1247-55.
27. Gall SA, Teixeira J, Wheeler CM, Naud P, Harper DM, Franco EL, et al. Substantial impact on precancerous lesions and HPV infections through 5.5 years in women vaccinated with the HPV-16/18 L1 VLP AS04 candidate vaccine. Presented at the American Association for Cancer Research (AACR) annual meeting on 14-16 April 2007 (abstract no. 4900).
28. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer.* 2006;95:1459-66.
29. Schwarz TF. An AS04-containing human papillomavirus (HPV) 16/18 vaccine for prevention of cervical cancer is immunogenic and well-tolerated in women 15-55 years old. *J Clin Oncol.* 2006; 24 Suppl:50S.
30. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007;356:1928-43.
31. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007;356:1915-27.
32. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369:2161-70.
33. Centers for Disease Control and Prevention. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR.* 2007;56:1-24.
34. Gimeno A, Jiménez R, Ferrer JL, Zarallo T, Mangas JM. Organización del programa de vacunación universal frente a hepatitis B en escolares y cobertura del primer año de vacunación. *Extremadura. Rev San Hip Púb.* 1994;6X:549-58.
35. Ferris D. Efficacy of a quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) L1 virus-like particle (VLP) vaccine in women with virologic evidence of HPV infection: a combined analysis [Abstract S11-2.]. European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia, Paris, France. April 23-26, 2006.
36. Wright TC, Bosch FX, Franco EL, Cuzick J, Schiller JT, Garnett GP, et al. Chapter 30: HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer; conclusions from a 2006 workshop of international experts. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:S251-61.
37. Cuzick J, Mayrand MH, Ronco G, Snijders P, Wardle J. Chapter 10: New dimensions in cervical cancer screening. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:S90-7.
38. Peny JM, Gleizes O, Covillard JP. Financial requirements of immunisation programmes in developing countries: a 2004-2014 perspective. *Vaccine.* 2005;23:4610-8.
39. Batson A, Meheus F, Brooke S. Chapter 26: Innovative financing mechanisms to accelerate the introduction of HPV vaccines in developing countries. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:S219-25.
40. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2003;88:63-73.
41. Bayas JM, Gil A. Vacunas contra el papilomavirus humano. Asociación Española de Vacunología. [Consultado el 4 de septiembre de 2007]. Disponible en: http://www.vacunas.org/index.php?option=com_content&task=view&id=5501&Itemid=366
42. De Sanjosé S, Díaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:453-9.
43. OMS. Preparación de la introducción de las vacunas contra el virus del papiloma humano. Orientaciones normativas y programáticas para los países. [Consultado el 4 de septiembre de 2007]. Disponible en: <http://www.who.int/reproductive-health/publications/es/hpvvaccines/text.pdf>