
Vacunación frente al virus del papiloma humano para la prevención del cáncer de cérvix: ¿es el momento de su inclusión en los calendarios de vacunación infantil sistemática?

A. Hernández Merino

Pediatra. Centro de Salud La Rivota (Servicio Madrileño de Salud, Área 8). Alcorcón, Madrid.

Rev Pediatr Aten Primaria. 2007;9 Supl 3:S1 1-9

Ángel Hernández Merino, ahernandez.gapm08@salud.madrid.org

Resumen

Estamos asistiendo a un desarrollo espectacular de las vacunas en los últimos años. En este momento nos encontramos ante una nueva vacuna, la vacuna frente a la infección por el virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer de cuello de útero (CCU); una vacuna destinada a prevenir enfermedades que padecerán los adultos, en particular las mujeres. Las autoridades sanitarias, los profesionales y la población tienen ante sí una intervención preventiva que ha despertado expectativas extraordinarias, y de la que se han de tomar decisiones nada fáciles. Es también una actividad preventiva que para los pediatras constituye un novedoso reto por las particularidades de la enfermedad que se pretende evitar.

Este suplemento de la Revista Pediatría de Atención Primaria se propone abordar el debate científico, las particularidades de la implementación de esta nueva vacuna y su posible incorporación a los calendarios de vacunaciones sistemáticas en la población infantil. La mayoría de los interrogantes que se nos plantean necesitarán aún de nuevos estudios para poder tener respuestas definitivas. En esta presentación se pretende hacer una somera enumeración de lo que ha de ser objeto de debate científico en el futuro próximo y que reconocidos expertos desarrollan en los artículos siguientes.

Palabras clave: Cáncer de cérvix uterino, Virus del papiloma humano, Vacunas, Vacunaciones sistemáticas.

Abstract

We are facing a great development of vaccines in the last few years. We are now in front of a new vaccine, the vaccine against infections caused by human papillomaviruses (HPV) and the cancer of uterine cervix-cervical cancer (CC); a vaccine bound to prevent conditions that will be suffered in adulthood, particularly the women. Sanitary authorities, health professionals and population in general have in front of them a preventive inter-

Declaración de posibles conflictos de intereses: el autor ha recibido una ayuda para los gastos de inscripción en un congreso nacional patrocinada por Sanofi-Pasteur-MSD.

vention that has raised extraordinary expectations, and about which there have to be taken decisions not easy at all. It is also a preventive intervention that represents a new challenge to the pediatricians because of the special features of the condition that is expected to prevent.

This supplement of the journal "Pediatria de Atención Primaria" intends to approach the scientific debate, the special features for the implementation of this new vaccine and its possible incorporation to the immunization schedules of children. Most of the doubts we are facing will still need of new studies to have definite answers. This presentation tries to make a brief enumeration of what has to be the subject of scientific debate in the near future and that is outlined in the papers written by well-known experts in the topic.

Key words: Cervical cancer, Human papillomavirus, Vaccines, Systematic immunization.

En los últimos años estamos asistiendo a un desarrollo espectacular de las vacunas: aparición de nuevas vacunas, nuevas formulaciones de viejas vacunas que las mejoran sustancialmente y combinaciones de múltiples antígenos para conseguir calendarios más racionales. Y en nuestro medio un aspecto también a destacar: los altos niveles de las tasas de cobertura que ya desde hace años alcanzan las vacunaciones infantiles sistemáticas.

En este momento nos encontramos ante una nueva vacuna: la vacuna frente a la infección por el virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer de cuello de útero (CCU). Las autoridades sanitarias, los profesionales y la población tienen ante sí una intervención preventiva que ha despertado expectativas extraordinarias, y de la que se han de tomar decisiones nada fáciles. Es también una actividad preventiva que para los

pediatras y la población infantil constituye un novedoso reto por las particularidades de la enfermedad que se pretende evitar.

Este suplemento de la *Revista Pediatría de Atención Primaria* se propone abordar el debate científico, las particularidades de la implementación de esta nueva vacuna y su posible incorporación a los calendarios de vacunaciones sistemáticas en la población infantil. La mayoría de los interrogantes que se nos plantean necesitarán estudios durante bastantes años aún para poder tener respuestas definitivas. Esta presentación no tiene el propósito de analizar exhaustivamente todas las cuestiones relacionadas con esta vacuna, sino sólo hacer una somera enumeración de lo que ha de ser objeto de debate científico en el futuro próximo y que se esboza en este suplemento con las aportaciones de reconocidos expertos invita-

dos, a los que agradecemos su rigor y esfuerzo desinteresado.

El cáncer de cuello de útero

El CCU es un importante problema de salud pública a nivel mundial. Es el segundo cáncer más frecuente y la segunda causa de fallecimiento por cáncer en las mujeres¹: cada año se diagnostican más de 500.000 casos y se producen unos 250.000 fallecimientos en el mundo, sobre todo en los países no desarrollados, donde acontece el 80% de todos los casos.

En España las tasas de incidencia de la enfermedad son de las más bajas de nuestro entorno, y se estima que se producen unos 2.100 casos y 740 fallecimientos al año². El CCU y las estrategias de cribado para el diagnóstico precoz de las lesiones precancerosas, al afectar a mujeres relativamente jóvenes, tienen un impacto social y económico muy considerable en nuestro medio.

La infección por el VPH y el CCU

En el momento actual las evidencias virológicas y epidemiológicas acumuladas no dejan lugar a dudas respecto a la relación directa –del tipo causa/efecto– entre el VPH y el CCU, como explican con detalle Castellsagué y cols³. El VPH se detecta en el 99,7% de los cánceres

cervicales y las mujeres infectadas tienen un riesgo de padecer este cáncer entre 50 y más de 150 veces mayor que el de las no infectadas^{4,5}.

La infección cervical por algún tipo de VPH es extraordinariamente común en las mujeres adultas (se estima que virtualmente toda la población sexualmente activa se expone al menos una vez a algún VPH a lo largo de su vida). Es la infección de transmisión sexual más frecuente del mundo⁵.

La mayoría de las infecciones por VPH son transitorias y de corta duración; en un 90% de los casos, las mujeres infectadas experimentan un aclaramiento del virus en los siguientes dos años⁵. Algunas infecciones persisten y pueden dar lugar al inicio de los cambios celulares intraepiteliales, que con los años pueden conducir a un carcinoma invasor. Se han identificado ciertos factores de mayor riesgo para adquirir una infección por el VPH y para su persistencia y progresión³. El desarrollo de las lesiones precancerosas necesita hasta quince años, mientras que el del cáncer cervical hasta treinta o cuarenta.

Se conocen más de cien tipos de VPH; un cierto número de ellos parecen estar asociados a un alto riesgo de desarrollar lesiones precancerosas. Entre éstos, los tipos 16 y 18 son responsables

de aproximadamente el 70% de todos los cánceres cervicales⁴. También la mayoría de los cánceres anales, casi la mitad de los cánceres vulvares y diferentes proporciones de cánceres de pene, vagina, uretra, boca, faringe y laringe están, también, relacionados con estos tipos.

El CCU es una complicación rara de una infección muy común que se transmite por vía sexual³. Miranda y cols describen más adelante con detalle las enfermedades relacionadas con el VPH y las opciones terapéuticas actuales⁴. El hallazgo de lesiones precancerosas o de dudoso significado en el cribado de CCU y el tratamiento de éste una vez establecido conllevan un extraordinario sufrimiento a las pacientes y un imponente esfuerzo al sistema sanitario.

El cribado periódico con citología (técnica de Papanicolau) es la medida preventiva (prevención secundaria de lesiones precursoras o cáncer) más importante actualmente y ha demostrado ser notablemente eficaz en la disminución de la incidencia del CCU. Sin embargo, la disponibilidad y cobertura de esta intervención es muy variable y, en general, insatisfactoria en nuestro medio⁷; el 75,6% de las mujeres en España se ha hecho una citología en los tres últimos años, aunque se observan grandes dife-

rencias entre regiones y una menor cobertura entre las mujeres mayores de 55 años, las que viven en medios no urbanos y las que pertenecen a estratos sociales menos favorecidos⁸.

El VPH y otras entidades relacionadas

Los VPH 6 y 11, llamados de bajo riesgo, son responsables del 90% de las verrugas y condilomas genitales⁵, entidades frecuentes que causan notables disfunciones a los pacientes y de tratamiento prolongado y poco exitoso.

Vacunas frente a la infección por el VPH

Se han desarrollado dos vacunas contra la infección por el VPH: Gardasil® y Cervarix®. La primera de ellas, ya aprobada en nuestro país, estará disponible de forma inminente: es una vacuna tetravalente frente a los VPH tipos 6, 11, 16 y 18. Gardasil® fue aprobada por la Food and Drugs Administration (FDA) en junio de 2006 y por la European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA)⁹ en septiembre de 2006, e incluida en los calendarios de varios países norteamericanos y europeos. Cervarix® ha sido aprobada en algunos países pero está aún pendiente de aprobación por la FDA y la EMA. Am-

bas vacunas han demostrado altos niveles de eficacia y seguridad tras unos cinco años de seguimiento^{10,11}.

La vacuna tetravalente ha mostrado una eficacia del 96-100% en la prevención de las lesiones precancerosas anogenitales y verrugas genitales en mujeres jóvenes; esta protección se mantiene a los cinco años después de la vacunación¹². Los datos disponibles respecto a la eficacia de la vacuna tetravalente son discutidos con detalle en los siguientes artículos de este suplemento^{3,6,13}.

La vacuna contra el VPH en los calendarios de vacunación infantil

El 74% de las nuevas infecciones por el VPH se produce en los primeros años tras el comienzo de la actividad sexual, entre los 15 y los 24 años de edad¹⁴; por lo tanto, si se busca la protección antes de la primoinfección, la vacunación debe realizarse antes del comienzo de la actividad sexual, es decir, antes de los 14-15 años¹⁵. La vacuna tetravalente ha sido incluida ya en los calendarios vacunales de un buen número de países; la ficha técnica aprobada⁹ recomienda la vacunación de niñas a partir de los 9 años y hasta los 26.

El rango de edad entre los 11 y los 14 años es el período de edad de vacunación más conveniente en nuestro medio

por diferentes motivos: la población infantil y sus familias tienen una percepción sumamente positiva de las vacunas y abiertas a comprender y aceptar la vacunación; la edad de los 11 años clásicamente ha estado asociada a una vacunación de "chicas", hecho que mejorará la cobertura vacunal; los pediatras y enfermeras pediátricas de Atención Primaria (AP) tienen una gran experiencia en la aplicación de calendarios vacunales a todas las edades (las coberturas en España de la vacunación de preadolescentes con las vacunas contra la hepatitis B y difteria/tétanos, en 2005/2006 fue del 77,9%¹⁶).

La inclusión de esta vacuna en los calendarios de vacunación infantil sistemática –y su financiación a cargo del Sistema Nacional de Salud (SNS)– es una cuestión compleja, como señalan Garcés y cols¹⁷; han de valorarse aspectos como la carga de la enfermedad, la existencia de alternativas para el control de la enfermedad, las características de la vacuna, el impacto de su incorporación sobre el calendario existente, la percepción social y sanitaria de la enfermedad, y los costes de la vacuna. En España son necesarios estudios de coste-efectividad que aporten luz a esta cuestión^{13,18}. Es entendible el impacto social de una medida preventiva como la pre-

sente, pero el debate en los medios de comunicación puede no favorecer la reflexión científica prudente¹⁹⁻²².

Cuestiones pendientes

Pero hay otras cuestiones por dilucidar^{12,23}:

- ¿Se hará una campaña de rescate o *catch up*?; en el caso de rescate a edades posteriores a la adolescencia ¿se hará cribado previo?
- Duración de la protección: ¿serán necesarias dosis de refuerzo además de la pauta de tres dosis recomendada ahora? Por el momento se ha comprobado una duración de la eficacia de cinco años. El impacto real de la vacuna (efectividad) sobre la incidencia del CCU no será "visible" hasta dentro de al menos dos o tres décadas.
- Eficacia e indicaciones de uso en varones.
- Seguridad a largo plazo.
- Compatibilidad con otras vacunas.
- Protección cruzada; los VPH tipos 16 y 18 son responsables de más del 70% de los casos de cáncer de cuello de útero³ y los tipos 31 y 45 parecen causar un porcentaje importante de los restantes casos. La vacuna bivalente con el coadyuvante AS04 parece inducir cierta

protección cruzada contra los tipos de VPH también de alto riesgo 31 y 45²⁴.

- Sustitución de los tipos vacunales del VPH por otros no vacunales.
- Eficacia en mujeres mayores de 26 años.
- Efectos sobre las conductas sexuales de los adolescentes y jóvenes; deberá evitarse que induzca una falsa sensación de seguridad y disminuya el nivel de alerta frente a otras infecciones de transmisión sexual.
- Impacto sobre las estrategias de cribado de lesiones precancerosas e invasivas (Papanicolau, detección del ADN viral).
- Implantación de la vacuna en países en vías de desarrollo donde ocurre un 80% de las muertes anuales por cáncer de cuello de útero en el mundo²⁵. Posiblemente, pautas con menos dosis además del esfuerzo de los países desarrollados y de la propia industria puedan paliar la desventaja de los países de renta baja que sufren la mayor parte de los casos de CCU en el mundo.

Son todas preguntas sin una respuesta clara por el momento. En los siguientes artículos de este suplemento se abordan con más detalle algunas de estas cuestiones.

Papel del pediatra de AP

Sin duda, los pediatras y las enfermeras pediátricas tienen ante sí la oportunidad de asumir un papel importante en la prevención de enfermedades que causan una gran morbimortalidad en las mujeres adultas.

El reto no está libre de dificultades: calendarios ya sobrecargados, presión asistencial agobiante a veces, necesidad de tiempo para dar información y explicaciones a las pacientes y sus familias, problemas éticos relacionados, falta de información, interés o hábito para abordar enfermedades de adultos, dificultad para hablar de enfermedades de transmisión sexual a esta edad, y población inmigrante con educación y cultura diferente. Los adolescentes probablemente no perciban al cáncer como un asunto preocupante o importante para ellos; y algunos padres pueden pensar que es demasiado pronto para hablar de estos temas a sus hijos.

Independientemente de que sea o no asumida la financiación por el SNS, se nos plantearán en la práctica diaria cuestiones y dilemas similares a otras vacunas anteriores; desde aquí destacar la necesidad de prudencia y disciplina

en relación con las recomendaciones finales de nuestras autoridades sanitarias²⁶, sin menoscabo del análisis objetivo y capacidad de decisión de las pacientes y sus familias en relación con su propia salud²⁷. Por otra parte, los centros de AP deberán ser exigentes y afinar sus resortes para que la implementación de una intervención preventiva en un grupo de edad como el de preadolescentes sea exitosa²⁸.

Otro aspecto a plantear es la necesidad de los pediatras de formación e información de calidad para comprender el conjunto de la situación y poder ofrecer datos entendibles y objetivos a los pacientes, y así obtener su colaboración activa en la mejor dirección para su beneficio. Necesitaremos tiempo para reflexionar tras el aluvión de publicaciones primarias, los informes de las agencias reguladoras^{8,9,29}, los consensos de expertos^{5,30,31} y, finalmente, las útiles publicaciones secundarias con propósito crítico^{18,32,33}. No debe dejarse de lado la responsabilidad del propio SNS en esta parcela, tan fraccionado y acostumbrado a mirar a otro lado (pero esto ya desborda el propósito de este escrito...).

Bibliografía

1. World Health Organization. Human papillomavirus infection and cervical cancer. [En línea] [consultado el 31/08/2007]. Disponible en www.who.int/vaccine_research/diseases/viral_cancers/en/index3.html
2. The GLOBOCAN 2002 database. IARC, Cancer Mondial. [Consultado el 31/08/2007]. Disponible en www-dep.iarc.fr/
3. Castellsagué X, Bosch FX. Vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH): incorporación del pediatra en la lucha contra el cáncer de cuello uterino. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2007;9 Supl 3:S21-42.
4. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al, for the International Agency for Research on Cancer Multi-center Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:518-27.
5. Bosch FX, Cuzick J, Schiller J, Garnett G, Meheus A, Franco E, et al. HPV Vaccines and Screening in the Prevention on Cervical Cancer. *Vaccine*. 2006;24(3).
6. Miranda Serrano P, Vaquero Arguello G, Alonso García S, Salvador Osuna M. Lesiones y neoplasias del tracto genital femenino relacionadas con la infección por el virus del papiloma humano. Impacto previsible de la vacunación profiláctica. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2007;9 Supl 3:S43-62.
7. European Commission Health & Consumer Protection Directorate-General Directorate C-Public Health and Risk Assessment C2-Health information. [Consultado el 30/08/2007]. Disponible en http://ec.europa.eu/health/ph_information/dissemination/echi/echi_15_en.pdf
8. Consejo Interterritorial del SNS. Virus del papiloma humano. Situación actual, vacunas y perspectivas de su utilización (febrero 2007). Madrid: Ministerio de Sanidad; 2007.
9. European Medicines Agency. EPARs for authorised medicinal products for human use: Gardasil. [Actualizado el 13/08/2007; consultado el 31/08/2007]. Disponible en www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm
10. 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.
11. 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.
12. Barr E, Tamms G. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. *CID*. 2007;45:607-9.
13. Ruiz Contreras J. Efectividad e impacto de las vacunas frente al virus del papiloma humano. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2007;9 Supl 3:S77-88.
14. Weinstock H, Berman S, Cates Jr. W. Sexually transmitted diseases among American youth: incidence and prevalence estimates, 2000. *Perspect Sex Reprod Health*. 2004;36:6-10.
15. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de Salud y Hábitos Sexuales, 2003. [Consultado el 30/08/2007]. Disponible en www.ine.es/prodyser/pubweb/saludyhs03/saludyhs03.htm
16. Ministerio de Sanidad y Consumo. Datos de coberturas de vacunación. [Consultado el 30/08/2007]. Disponible en www.msc.es/profesional/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm

17. Garcés Sánchez M. Desarrollo de nuevas vacunas: vacuna frente al virus del papiloma humano. Criterios para su incorporación al programa de inmunización sistemática. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2007;9 Supl 3:S63-75.
18. Ruiz Contreras J. Las nuevas vacunas frente al papilomavirus humano en la prevención del cáncer de cérvix. *Evid Pediatr*. 2007;3:32.
19. ¿Debe ampliarse la vacunación contra papilomavirus? *El Mundo; Medicina*. 12/05/2007.
20. Primera vacuna para un cáncer ginecológico. *El País; Salud*. 01/05/2007.
21. Madrid dará gratis la vacuna contra el cáncer de cuello de útero. *20 Minutos; Madrid*. 13/05/2007.
22. Vacuna contra el cáncer uterino. *El País; Cartas al Director*. 06/05/2007.
23. Navarro Alonso JA, Bernal González PJ, Pérez Martín JJ. Interrogantes en la introducción de la vacuna frente al virus del papiloma humano en los calendarios sistemáticos. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:55-60.
24. 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 randomised control trial. *Lancet*. 2006;367:1247-55.
25. Sankaranayanan R, Ferlay J. Worldwide burden of gynaecological cancer: The size of the problem. *Best Practice & Res Clin Obstet & Gynaeco*. 2006;20:207-25.
26. Bravo Acuña J, Merino Moína M. Vacunas como política sanitaria. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2005;7 Supl 4:S9-13.
27. Díez Domingo J. Vacunas: política sanitaria y decisión personal. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2005;7 Supl 4:S15-8.
28. Hernández Merino A. Papel de los centros de Atención Primaria en los programas de vacunación infantil. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2005;7 Supl 4:S29-41.
29. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HV, Chesson H, Unger ER. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007;56 (RR-2):1-24.
30. De Sanjosé S, García AM. Virus del papiloma humano y cáncer: epidemiología y prevención. Madrid: Gráficas Enar; 2006.
31. Cortés J, Vilaplana E, Bernaola E, Rodrigo C, Gil A, Vidart JA, y cols. Documento de Consenso de la Sociedades Científicas. Vacunas profilácticas frente al VPH. Madrid, 2007. [Consultado el 30/08/2007.] Disponible en www.vacunasae.org/pdf/2007/consenso_sociedades_vacuna%20_vph.pdf
32. Juanes de Toledo B, Ruiz-Canela Cáceres J. Perspectivas de la vacuna del virus del papiloma humano ante la baja prevalencia de los serotipos vacunales en mujeres norteamericanas. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2007;9 Supl 3:S89-92.
33. Orejón de Luna G, Ochoa Sangrador C. Una vacuna cuativalente contra el virus del papiloma humano previene las lesiones cervicales de alto grado de malignidad asociadas a los serotipos 16 y 18 en mujeres sin infección previa. *Evid Pediatr*. 2007;3:77.

