

---

# Vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH): incorporación del pediatra en la lucha contra el cáncer de cuello uterino

X. Castellsagué, FX. Bosch

Servicio de Epidemiología y Registro del Cáncer. IDIBELL, Institut Català d'Oncologia.

---

Rev Pediatr Aten Primaria. 2007;9 Supl 3:S21-42

Xavier Castellsagué, xcastellsague@iconcologia.net

## Resumen

*La infección anogenital por el virus del papiloma humano (VPH) es una enfermedad de transmisión sexual muy común en la población sexualmente activa. Aunque la mayoría de infecciones siguen un curso benigno y se resuelven espontáneamente, la infección persistente por ciertos genotipos de VPH está asociada causalmente con el desarrollo del cáncer de cuello uterino y de una fracción de otros cánceres anogenitales.*

*Datos de ensayos clínicos con dos vacunas de VPH, una bivalente frente a los VPH 16 y 18 y otra tetravalente frente a los VPH 6, 11, 16 y 18, demuestran que estas vacunas son seguras, inmunógenas y altamente eficaces para la prevención no sólo de la infección persistente por los tipos virales incluidos en la vacuna sino también para la prevención de las lesiones precursoras inmediatas del carcinoma invasor de cuello de útero. Resultados de la vacuna tetravalente indican que esta vacuna es también altamente eficaz para la prevención de las verrugas genitales o condilomas así como de las neoplasias de vulva y vagina.*

*La comunidad científica y biomédica es muy optimista y cree que en los próximos 25 ó 30 años se observará una reducción de las tasas de incidencia de cáncer de cuello uterino y otras lesiones asociadas al VPH. El pediatra desempeña una función clave en el éxito de la introducción de la vacuna en las niñas preadolescentes, la población diana prioritaria para conseguir su máximo potencial preventivo. El pediatra debe implicarse en transmitir a padres y preadolescentes la importancia de las vacunas contra el VPH para la prevención de un cáncer que puede desarrollarse en la edad adulta. Es una oportunidad única para contribuir de forma directa y activa en la prevención del cáncer de cuello de útero.*

Xavier Castellsagué declara los siguientes posibles conflictos de intereses:

- Ha recibido financiación para la realización de ensayos clínicos sobre vacunas VPH desarrolladas por Merck y GSK.
- Ha recibido becas de viajes de la industria farmacéutica para la realización de conferencias en reuniones científicas.
- Ha servido de consultor para la industria farmacéutica.

F. Xavier Bosch declara los siguientes posibles conflictos de intereses:

- Ha recibido financiación para la realización de estudios epidemiológicos sobre VPH y cáncer por parte de la industria farmacéutica.
- Ha recibido becas de viajes de la industria farmacéutica para la realización de conferencias en reuniones científicas.
- Ha servido de consultor para la industria farmacéutica.

**Palabras clave:** Virus del papiloma humano, Vacuna, Epidemiología, Cáncer de cuello de útero, Prevención.

### Abstract

Anogenital infection by human papillomavirus (HPV) is a very common sexually transmitted infection in sexually active individuals. Although most infections undergo a benign course and resolve spontaneously, persistent infection by certain HPV genotypes is causally associated with the development of cervical cancer as well as of a fraction of other anogenital cancers.

Data from several clinical trials testing two HPV vaccines, a bivalent vaccine against HPVs 16 and 18 and a tetravalent vaccine against HPVs 6, 11, 16 and 18, indicate that both are safe, immunogenic and highly efficacious for the prevention not only of persistent HPV infections by the vaccine types, but also for the prevention of immediate precursor lesions of invasive cervical cancer caused by these types. Additionally, the tetravalent vaccine has proved to be also highly efficacious for the prevention of genital warts or condilomas and neoplasia of the vulva and the vagina.

The biomedical and scientific community is very optimistic and believes that in the next 25-30 years a reduction in the incidence rates of cervical cancer and other HPV-related lesions will be observed. The pediatrician plays an important role in the successful implementation of HPV vaccines among pre-adolescent girls, the prioritized target population to achieve the maximum preventive potential of these vaccines. The pediatrician must get involved in educating parents and pre-adolescents about the importance of HPV vaccines for the prevention of a cancer that may develop in adulthood. This is a unique opportunity to actively and directly contribute to the prevention of cervical cancer.

**Key words:** Human papillomavirus, Vaccine, Epidemiology, Cervical cancer, Prevention.

## Introducción

Uno de los descubrimientos más importantes en la investigación etiológica del cáncer de estos últimos 25 años ha sido la demostración de que el cáncer de cuello uterino está causado por la infección por el virus del papiloma humano (VPH). La evidencia científica acumulada a partir de estudios virológicos, moleculares, clínicos y epidemiológicos ha permitido demostrar y describir de forma inequívoca que el cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras en el cérvix son en realidad secuelas a largo y medio plazo, respecti-

vamente, de una infección persistente por ciertos genotipos de VPH, un virus de transmisión primordialmente sexual<sup>1</sup>. De esta manera podemos afirmar que el cáncer de cuello uterino es el resultado final de una enfermedad venérea no resuelta y, como tal, la vacunación es una estrategia a considerar en la prevención primaria de los cánceres y patologías asociadas a la infección por VPH.

En este artículo repasaremos la carga de enfermedad causada por la infección por VPH, el desarrollo de las nuevas vacunas contra el VPH y la novedosa fun-

ción del pediatra en la prevención del cáncer de cuello de útero.

### **VPH y enfermedades asociadas**

El VPH representa una de las infecciones de transmisión sexual más comunes de la población.

La familia de los VPH cuenta con más de 150 tipos virales que en función de su tropismo se clasifican en cutáneos y mucosales. Los cutáneos se detectan primordialmente en las verrugas cutáneas, en las lesiones cutáneas de enfermos con epidermodisplasia verruciforme y en algunos cánceres de piel no melanoma. En relación con su potencial oncogénico, los VPH mucosales se clasifican en tipos de alto y de bajo riesgo oncogénico. El paradigma de los primeros lo constituyen los VPH de tipo 16 y 18, y el de los segundos, los VPH de tipo 6 y 11. Las infecciones por tipos de alto riesgo siguen predominantemente un curso silente, tienden a establecer infecciones persistentes y generan alteraciones citológicas características englobadas mayoritariamente en el grupo de las neoplasias cervicales de grado 1 (CIN 1) o lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL). En una proporción menor, las infecciones persistentes por VPH de alto riesgo pueden progresar a lesiones escamosas intraepi-

teliales de alto grado (CIN 2 y 3, HSIL) y a cáncer de cuello uterino.

Algunos de los tipos virales de alto riesgo están también asociados a tumores en otras localizaciones anogenitales, como la vagina, la vulva, el ano y el pene, y a una fracción menor de cánceres de la orofaringe, la amígdala y la cavidad oral.

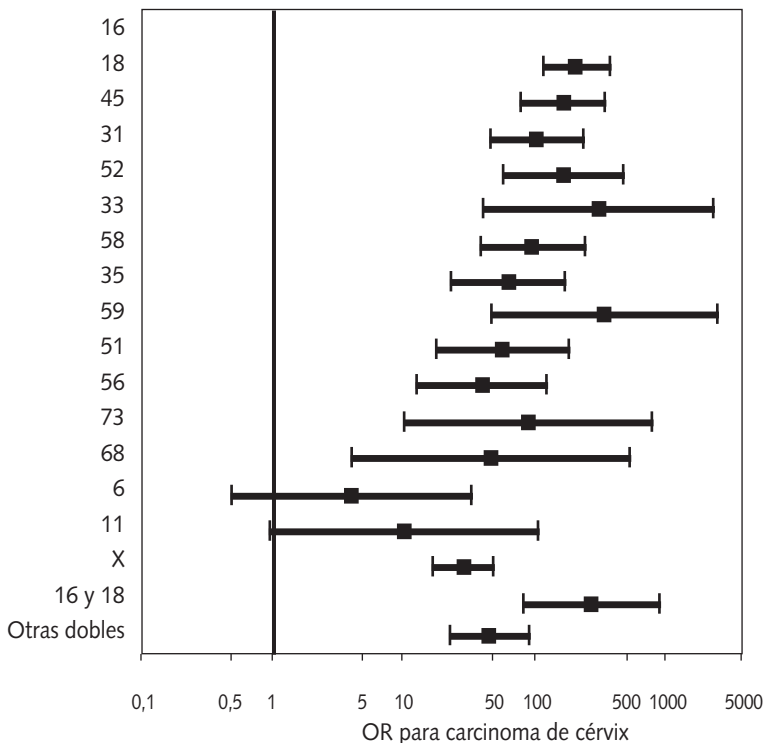
Entre un 80 y un 90% de las infecciones por VPH y lesiones de cervicales de bajo grado son autolimitados entre 12 y 24 meses, respectivamente. Los VPH de tipo 6 y 11 rara vez se encuentran en lesiones neoplásicas y cursan predominantemente con infecciones clínicamente visibles, denominadas verrugas genitales o condilomas acuminados, y en una fracción de LSIL. Ocasionalmente, las infecciones por VPH se transmiten de la madre a los genitales y vías aerodigestivas superiores del recién nacido. Aunque la gran mayoría de estas infecciones en recién nacidos son autolimitadas, una pequeña fracción puede abocar a una rara entidad clínica denominada papilomatosis laríngea juvenil recurrente. Algunas formas clínicas recidivantes de esta patología pueden ser muy graves a pesar de los tratamientos antivirales y quirúrgicos y pueden conllevar la muerte del paciente.

## VPH y cáncer de cérvix

Hace más de cien años ya se establecieron relaciones epidemiológicas entre el cáncer de cérvix y conductas sexuales de riesgo. Durante varias décadas se intentó relacionar sin éxito a la mayoría de los agentes responsables de las enfermedades de transmisión sexual con dicha neoplasia. A principios de la década

de los ochenta se descubrió la asociación entre el VPH y el cáncer de cérvix<sup>2</sup>. En los últimos años múltiples investigaciones clínicas, epidemiológicas, virológicas y de biología molecular han demostrado que el principal agente etiopatogénico de las lesiones precursoras y del cáncer de cuello uterino es el VPH<sup>3,4</sup>. La naturaleza causal de la asociación

**Figura 1.** Estimaciones de riesgo para cáncer de cérvix según genotipo de VPH.



OR: odds ratio.

VPH: virus del papiloma humano.

FUENTE: Muñoz et al'.

ciación entre VPH y cáncer de cérvix se basa en: 1) los resultados de múltiples estudios epidemiológicos realizados en distintas poblaciones y con diferentes diseños que demuestran de forma coherente que las infecciones por ciertos tipos virales son el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer cervical; 2) la detección regular de ADN de VPH de alto riesgo en las células cancerosas (en un 99,7% en una serie internacional de cánceres de cuello uterino con una PCR de alta sensibilidad y en el 100% de los casos confirmados por una revisión histológica experta<sup>5</sup> y en las lesiones precursoras (en más del 90%); 3) la demostración de la expresión de las proteínas oncogénicas virales de los tipos de alto riesgo producidas por los genes E6 y E7 del VPH en el tejido neoplásico pero no en el tejido sano; 4) la capacidad transformadora de estos oncogenes por bloqueo efectivo de las proteínas reguladoras del ciclo celular (p53, pRb); 5) la expresión mantenida de E6 y E7 como requisito indispensable para mantener el fenotipo maligno de las células cancerosas.

En la actualidad se han catalogado más de 120 genotipos diferentes de VPH, de los cuales aproximadamente 40 pueden infectar el tracto anogenital y otras áreas mucosas del cuerpo<sup>6</sup>. Datos procedentes

de 11 estudios de casos y controles que exploraron la asociación entre infección por VPH y cáncer de cérvix realizados en diferentes países han identificado 15 tipos virales como de alto riesgo oncogénico (VPH-AR) (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82); tres tipos se han clasificado como de probable alto riesgo (26, 53 y 66); y 12 tipos se han catalogado como tipos de bajo riesgo (VPH-BR) (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 y CP6108)<sup>7</sup>. En la figura 1 se resume el grado de asociación entre la detección de genotipos de VPH específicos y riesgo de cáncer de cérvix para los 13 tipos de VPH de alto riesgo más importantes y los tipos de VPH de bajo riesgo 6 y 11<sup>7</sup>.

Los VPH de alto riesgo más comunes son el 16, detectable en aproximadamente el 60% de todos los cánceres, y el 18, presente en cerca del 10%<sup>4,6-10</sup> aunque la distribución de frecuencias para tipos diferentes del 16 varía notablemente en función de las poblaciones analizadas. El exceso de riesgo (*odds ratio*) de cáncer de cérvix asociado con VPH-AR estimado en estudios de casos y control es superior a 150<sup>4</sup>. Esto significa que el riesgo de desarrollar cáncer de cuello de útero en una mujer infectada por VPH-AR es 150 veces superior al de la mujer no infectada.

La infección por VPH-BR puede causar lesiones subclínicas o clínicas como los condilomas o verrugas genitales, que pueden afectar a todo el tracto genital (vulva, vagina y cérvix), al área anorectal, uretra y tracto aéreo superior (papilomatosis laríngea). Los tipos virales 6 y 11 son responsables del 90% de todas las verrugas anogenitales. Las infecciones clínicas por VPH-BR causan una importante morbilidad y costes sanitarios derivados de su diagnóstico, seguimiento y tratamiento<sup>11</sup>.

La infección cervical por algún tipo de VPH es relativamente común en mujeres sexualmente activas (se estima que afecta al 80% de las mujeres a lo largo de la vida)<sup>12</sup>, por lo que constituye la infección de transmisión sexual más frecuente del mundo<sup>13-15</sup>. Sin embargo, la mayoría de estas infecciones son subclínicas y transitorias, produciéndose en el 70-90% de las mujeres infectadas un aclaramiento espontáneo en los 12-30 meses siguientes<sup>16,17</sup>.

Están descritos factores de riesgo para la adquisición del VPH en la mujer (edad temprana en el primer coito, alto número de compañeros sexuales) y/o aquellos asociados a su pareja sexual (pareja con conducta de alto riesgo, incluyendo un elevado número de parejas sexuales y frecuentes contactos con mujeres que

ejercen la prostitución). La circuncisión y el uso del preservativo pueden reducir el riesgo de transmisión<sup>18</sup>. La mayoría de dichas infecciones se produce por tipos de alto riesgo oncogénico y son asintomáticas y transitorias.

La historia natural de la infección por VPH muestra que la mayoría de las mujeres jóvenes con contagio tras el inicio de las relaciones sexuales experimentan una resolución espontánea, con aclaramiento total del virus en el transcurso de 24 meses. Únicamente los casos con persistencia del VPH pueden iniciar una transformación en el epitelio cervical (etapa preinvasora, caracterizada por la presencia de lesiones intraepiteliales) que, con el transcurso de los años, puede desembocar en un carcinoma invasor. Se conocen factores que actuando conjuntamente con el VPH se asocian al riesgo de persistencia de la infección y/o de progresión: uso de anticonceptivos hormonales orales durante más de cinco años, tabaquismo y una alta paridad<sup>19</sup>. Otros cofactores estudiados incluyen la coexistencia de otras enfermedades de transmisión sexual, como Chlamydia trachomatis, herpes simple y, en especial, coinfección por virus de la inmunodeficiencia humana<sup>19</sup>.

En definitiva, puede afirmarse que el cáncer de cuello uterino es una complicación muy poco frecuente de una in-

fección viral muy frecuente y no resuelta que se transmite por vía sexual.

### **Nuevas opciones en la prevención del cáncer de cuello uterino**

Describir el origen viral del cáncer de cuello uterino y la puesta a punto de técnicas de diagnóstico clínicas ha abierto nuevas e interesantes opciones para mejorar los programas citológicos de cribado.

Una de las primeras propuestas evaluadas ha sido la de incluir las pruebas de detección del VPH en los protocolos de actuación ante los hallazgos patológicos de la citología cervical preventiva. En este esquema, la detección del VPH se utiliza como discriminante pronóstico en los casos de citologías ambiguas (ASCUS, CIN1 y discariosis leve)<sup>20-22</sup>. En las mujeres mayores de 30-35 años la detección viral se está evaluando como test primario de cribado, asociado a la citología en los países con programas de cribado establecidos, o como test primario en poblaciones donde los programas de cribado citológico son muy deficitarios. En todos los casos, se ha demostrado que la sensibilidad de la detección viral es superior a la de la citología especializada para detectar lesiones prevalentes<sup>23</sup>. La Food and Drug Administration (FDA) de Estados Uni-

dos reconoció en 2003 el valor de la citología asociada al test de VPH en mujeres mayores de 30 años.

El desarrollo de vacunas profilácticas es una nueva opción para la prevención de las infecciones por VPH y en consecuencia de las lesiones anogenitales causadas por VPH. Las vacunas profilácticas están en una fase muy avanzada de desarrollo de sus programas clínicos en los cuales no sólo se han demostrado su seguridad e inmunogenicidad sino también su eficacia para la prevención de infecciones persistentes y lesiones cervicales neoplásicas de bajo y alto grado. La siguiente sección aporta información detallada sobre el estado actual de las vacunas profilácticas frente al VPH.

### **Las partículas similares al virus (*virus like particles*)**

El desarrollo de las vacunas contra el VPH se aceleró de forma importante cuando a principios de los años noventa se desarrolló la síntesis de las partículas semivirales o partículas similares al virus –*virus like particles* (VLP)—<sup>24</sup>. Los papilomavirus codifican dos proteínas estructurales de la cápside: la L1, la proteína mayor, y la L2, la proteína menor. El fundamento básico de la vacuna de VLP es que cuando las proteínas L1 son

expuestas entre ellas, mediante expresión en cultivos de células eucariotas, tienen la característica de autoensamblarse, formando unas estructuras tridimensionales vacías que se han denominado VLP. Las VLP son morfológicamente idénticas a los viriones VPH nativos; la única diferencia es la falta de material genético del virus. Las VLP purificadas se utilizan como antígenos y resultan ser altamente inmunogénicas cuando son presentadas al sistema inmunitario<sup>25-29</sup>. Al mismo tiempo, al no contener material genético, no pueden causar infección en el huésped.

## Vacunas actuales contra el VPH

Existen actualmente dos vacunas profilácticas de VPH basadas en las VLP: la vacuna bivalente frente a los VPH 16 y 18, y la tetravalente frente a los tipos 6,11, 16 y 18. Las características principales de estas vacunas se resumen en la tabla I. La vacuna bivalente ha sido desarrollada por GlaxoSmithKline Biologicals (Rixensart, Bélgica) y está compuesta por VLP de L1 de VPH 16 y de L1 de VPH 18. Cada tipo de VLP se produce en un sustrato celular de *Spodoptera frugiperda* y *Trichoplusia ni* con adyuvante ASO4 compuesto por hidróxido de aluminio y MPL (3-deacyla-

**Tabla I.** Características principales de la vacuna bivalente VPH 16 y 18 y de la vacuna tetravalente VPH 6, 11, 16 y 18

Características	Vacuna	
	Bivalente	Tetravalente
Laboratorio	GlaxoSmithKline	Merck Research Laboratories
Nombre comercial	Cervarix®	Gardasil®
Principio activo	VLP: 16 y 18 (20 µg y 20 µg)	VLP: 16, 18, 6 y 11 (20 µg, 40 µg, 40 µg y 20 µg)
Sistema de expresión de la proteína L1 de VPH	Baculovirus	Saccharomyces cerevisiae
Adyuvante	ASO4D (500 µg Al (OH)3 y 50 µg de MPL*)	225 µg Al (PO4)
Pauta de vacunación	0, 1, 6 meses	0, 2, 6 meses
Volumen total de la dosis	0,5 ml	0,5 ml
Vía de administración	Intramuscular	Intramuscular
Estado actual de la implementación (junio de 2007)	Aprobada por TGA (Australia)	Aprobada por FDA, EMEA y comercializada en más de 70 países

\*MPL: 3-deacylated monophosphoryl lipid A; VPH: virus del papiloma humano. TGA: Therapeutic Goods Administration (Australia); FDA: Food and Drug Administration, EMEA: Agencia Europea del Medicamento.



ted monophosphoryl lipid A). La vacuna tetravalente ha sido desarrollada por Merck Research Laboratories e incluye VLP de L1 de los VPH 6, 11, 16 y 18.

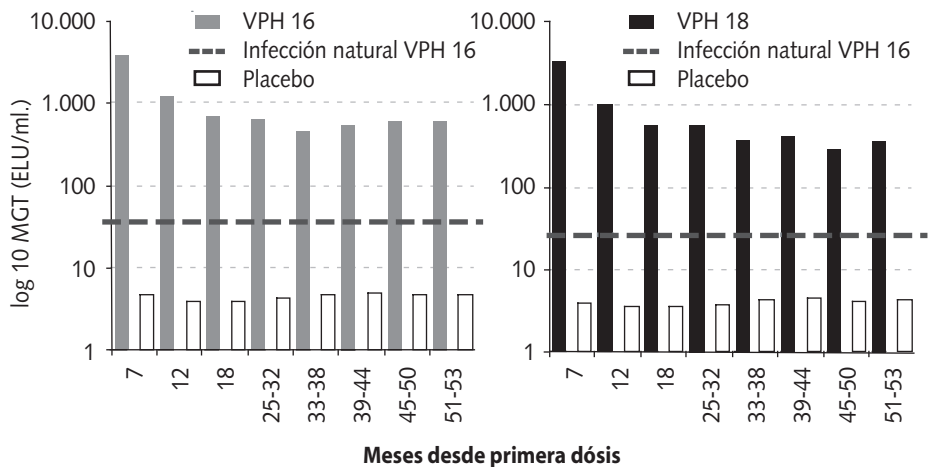
El potencial preventivo en hombres y mujeres según los tipos vacunales de cada vacuna se resume en la tabla II.

**Tabla II.** Potencial preventivo de las vacunas contra el virus del papiloma humano en hombres y mujeres según los tipos vacunales contra los que protege

Tipos vacunales	Mujeres	Hombres
16 y 18	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ~70% de cáncer de cérvix</li> <li>• ~70% de cáncer anal, vulvar y vaginal</li> <li>• ~65% de CIN 2 y 3</li> <li>• ~25% de CIN 1</li> <li>• Transmisión a hombres</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ~70% de cáncer anal</li> <li>• ~40% de cáncer peneal</li> <li>• ~65% de AIN 2 y 3</li> <li>• Transmisión a mujeres</li> </ul>
6 y 11	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ~90% de verrugas genitales</li> <li>• ~90% de lesiones RRP</li> <li>• ~10% de CIN 1</li> <li>• Transmisión a hombres</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ~90% de verrugas genitales</li> <li>• ~90% lesiones RRP</li> <li>• Transmisión a mujeres</li> </ul>

**AIN:** neoplasia intraepitelial anal. **CIN:** neoplasia intraepitelial cervical. **RRP:** papilomatosis respiratoria recurrente. **VPH:** virus del papiloma humano

**Figura 2.** Vacuna bivalente 16 y 18. Medias geométricas de títulos (MGT) de anticuerpos frente al VPH 16 y VPH 18 en el grupo vacunado y en el grupo placebo hasta 53 meses después de la primera dosis. Fuente: adaptado de Harper et al<sup>31</sup>.

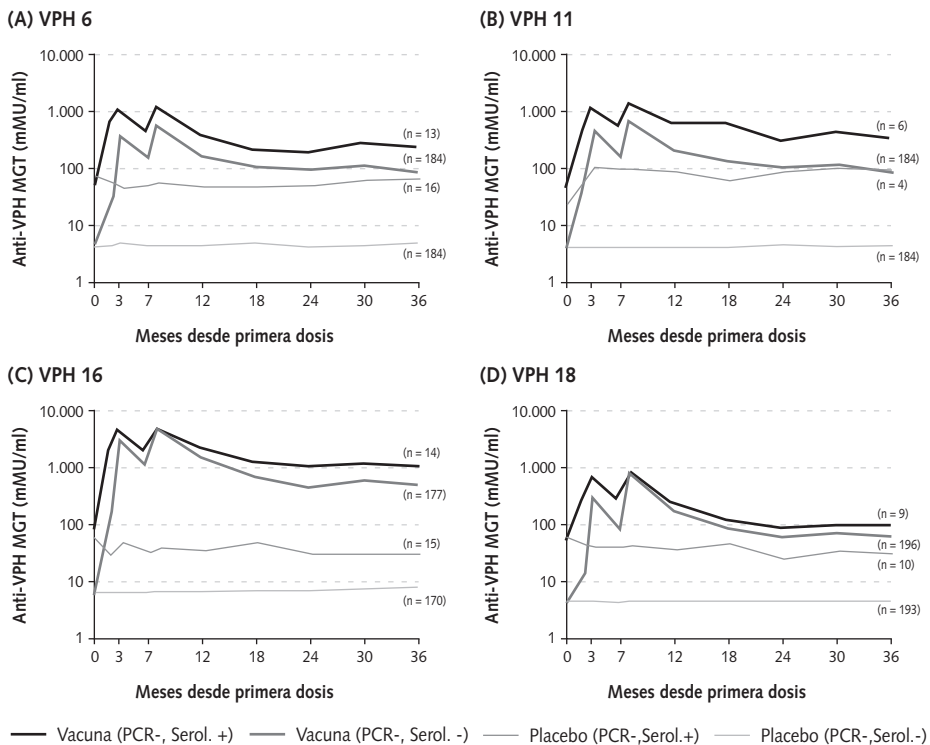


## Inmunogenicidad

Los resultados actuales indican que las dos formulaciones son altamente inmunogénicas, con tasas de seroconversión a los tipos vacunales de más del 98%<sup>30,31</sup>. La figura 2 para la vacuna bivalente<sup>31</sup> y la figura 3 para la vacuna tetravalente<sup>30</sup> resumen los títulos

de anticuerpos para cada vacuna y tipo vacunal a lo largo del seguimiento. Para las dos vacunas el pico máximo de anticuerpos se observa un mes después de la tercera dosis (mes 7 en las figuras 2 y 3), después del cual los títulos de anticuerpos decaen progresivamente hasta aproximadamente el

**Figura 3.** Vacuna tetravalente 6, 11, 16 y 18. Medias geométricas de títulos (MGT) de anticuerpos frente al VPH 6, 11, 16 y 18 en el grupo de vacunado y grupos control hasta 36 meses después de la primera dosis. Fuente: adaptado de Villa et al<sup>30</sup>.



mes 18. A partir de este mes los títulos de anticuerpos para VPH 16 y 18 se estabilizan o disminuyen ligeramente, y para los VPH 6 y 11 los títulos decaen a los niveles observados en mujeres que adquirieron pero resolvieron la infección por VPH 6 y 11 (seropositivas pero ADN negativas a VPH 6 y 11).

### Eficacia de la vacuna bivalente contra el VPH 16 y 18 (Cervarix®)

Los primeros resultados de eficacia de la vacuna bivalente VPH 16 y 18 se publicaron en los años 2004 y 2006<sup>31,32</sup>. Los datos provienen de un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego controlado con placebo diseñado para evaluar la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de esta vacuna para la prevención de in-

**Tabla III.** Vacuna bivalente VPH 16 y 18. Análisis de la eficacia para la prevención de la infección cervical por VPH 16 y 18 y lesiones cervicales asociadas a los tipos vacunales. 47 meses de seguimiento postvacunación. Combinación de estudios inicial y de extensión

Evento preventivo de interés por VPH 16 y 18	Tipo de análisis	Número de mujeres	Casos con evento	Eficacia (IC 95%)
		Vacuna/ placebo	Vacuna/ placebo	
Infección persistente (6 meses)	Según protocolo	414/385	1/23	96% (75-100)
Infección persistente (12 meses)	Según protocolo	414/385	0/9	100% (52-100)
Infección persistente (6 meses)	Por intención de tratar	481/470	2/34	94% (78-99)
Infección persistente (12 meses)	Por intención de tratar	481/470	1/16	94% (61-100)
ASCUS o peor	Por intención de tratar	505/497	2/44	96% (84-100)
LSIL o peor	Por intención de tratar	505/497	2/26	93% (71-99)
CIN1 o peor	Por intención de tratar	481/470	0/8	100% (42-100)
CIN2 o peor	Por intención de tratar	481/470	0/5	100% (< 0-100)

*ASCUS: lesiones citológicas cervicales de naturaleza incierta; CIN: neoplasia cervical intraepitelial; IC: intervalo de confianza; LSIL: lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado; VPH: virus del papiloma humano.*  
Fuente: Harper et al<sup>31</sup>.

fección incidente y persistente por estos dos genotipos así como para la prevención de su patología cervical asociada como son las anomalías citológicas cervicales y las lesiones precancerosas de cuello uterino.

En el primer estudio se aleatorizaron un total de 1.113 mujeres de entre 15 y 25 años de edad para recibir tres dosis de la vacuna con adyuvante AS04 o de una formulación con placebo siguiendo una pauta de administración de 0, 1 y 6 meses<sup>32</sup>. El estudio fue multicéntrico y se realizó en los Estados Unidos, Canadá y Brasil. Las participantes fueron citadas cada 6 meses durante 27 meses para detectar infección por VPH en muestras cervicales y monitorizar seguridad e inmunogenicidad. El segundo estudio consistió en el seguimiento durante 53 meses de las mujeres incluidas en el estudio inicial e incluyó a las mujeres que recibieron las tres dosis de vacuna (n = 393) o placebo (n = 383)<sup>31</sup>. Tal y como se observa en la figura 1, la seropositividad y los títulos altos de anticuerpos se mantuvieron en más del 98% de las participantes. Los resultados de eficacia a 47 meses de seguimiento postvacunación se resumen en la tabla III. El buen perfil inicial de seguridad se mantuvo después de un seguimiento de 47 meses postvacunación.

### **Eficacia de la vacuna tetravalente VPH 6, 11, 16 y 18 (Gardasil®)**

La eficacia de la vacuna tetravalente se ha evaluado en cuatro ensayos clínicos de fase II y III aleatorizados y controlados con placebo. El primer ensayo de fase II incluyó a 2.391 mujeres y evaluó la vacuna monovalente VPH 16<sup>33</sup>; el segundo ensayo de fase II evaluó la vacuna tetravalente e incluyó a 551 mujeres<sup>34</sup>. Los dos estudios de fase III evaluaron la vacuna tetravalente e incluyeron a 5.442 mujeres en el estudio FUTURE I y a 12.157 mujeres en el estudio FUTURE II<sup>35</sup>.

Recientemente se han presentado los resultados combinados de estos cuatro estudios sobre la eficacia de la vacuna tetravalente para la prevención del CIN 2 y 3 y de las verrugas genitales externas<sup>30,35</sup>. Los cuatro estudios han evaluado a un total de 20.451 mujeres de entre 16 y 26 años en el momento del reclutamiento. La tabla IV resume el detalle de los resultados por estudio y combinados. Estos resultados combinados aumentan la precisión estadística de eficacia y confirman las primeras estimaciones de los estudios iniciales. Estos análisis demuestran que la vacuna tetravalente reduce drásticamente el riesgo de desarrollar CIN 2 y 3 y adenocarcinoma *in situ* cervical después de una media de seguimiento postvacunal de unos dos años.

## Seguridad

Tanto la vacuna bivalente como la tetravalente resultaron ser en general muy seguras y bien toleradas. En el ensayo de eficacia de la vacuna bivalente no se observó ningún evento adverso serio (EAS) relacionado con la administración de la vacuna en ninguno de los dos grupos. El

grupo vacunado tuvo más síntomas locales (dolor, hinchazón y enrojecimiento) en el punto de inyección que el grupo placebo (94% frente a 88%, respectivamente;  $p < 0,001$ ), pero estos síntomas fueron en general leves y de corta duración. Los síntomas generales más frecuentes observados en el grupo vacuna-

**Tabla IV.** Vacuna tetravalente VPH 6, 11, 16 y 18. Análisis de eficacia para la prevención de neoplasia intraepitelial cervical y verrugas genitales. Análisis según protocolo\*

Evento preventivo de interés y estudio	Media de seguimiento (años)	Número de mujeres		Eficacia (IC 95%)
		Vacuna/ placebo	Casos con evento Vacuna/ placebo	
CIN 2 y 3 o AIS por VPH 16 y 18				
Protocolo 005**	4,0	755/750	0/12	100% (65-100)
Protocolo 007	3,0	231/230	0/1	NA
FUTURE I	2,4	2.200/2.222	0/19	100% (79-100)
FUTURE II	2,0	5.301/5.258	0/21	100% (81-100)
Análisis combinado		8.487/8.460	0/53	100% (93-100)
CIN 2 y 3 o AIS por VPH 16			0/44	100% (92-100)
CIN 2 y 3 o AIS por VPH 18			0/14	100% (70-100)
CIN 1, CIN 2 y 3 o AIS por VPH 6, 11, 16 y 18				
Protocolo 007	3,0	235/233	0/3	NA
FUTURE I	2,4	2.240/2.258	0/37	100% (90-100)
FUTURE II	2,0	5.383/5.370	4/43	91% (74-98)
Análisis combinado		7.858/7.861	4/83	95% (87-99)
VIN 2 y 3 o ValN 2 y 3 por VPH 16 y 18				
Análisis combinado		7.897/7.899	0/24	100% (83-100)
Verrugas genitales por VPH 6, 11, 16 y 18				
Protocolo 007	3,0	235/233	0/3	NA
FUTURE I	2,4	2.261/2.279	0/29	100% (86-100)
FUTURE II	2,0	5.401/5.387	1/59	98% (90-100)
Análisis combinado		7.897/7.899	1/91	99% (94-100)

IC: índice de confianza; CIN: neoplasia intraepitelial cervical; NA: insuficiente número de casos con evento;

ValN/VIN: neoplasia intraepitelial vaginal/vulvar; VPH: virus del papiloma humano.

\* Incluye a mujeres que recibieron las tres dosis de vacuna, no tuvieron ninguna violación importante del protocolo y fueron seronegativas por los VPH vacunales al menos en el día 1 y ADN negativas desde el día 1 hasta el mes 7.

\*\* Evalúa solamente la vacuna monovalente VPH 16.

Fuente: [www.fda.gov/CBER/products/hpvmr060806.htm](http://www.fda.gov/CBER/products/hpvmr060806.htm)<sup>35</sup>.

do y placebo fueron, respectivamente, cefalea (62% frente a 61%), fatiga (58% frente a 54%), sintomatología gastrointestinal (34% frente a 32%), picor cutáneo (25% frente a 20%), fiebre (17% frente a 14%) y erupción cutánea (11% frente a 10%). Ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa. Tres mujeres del grupo placebo abandonaron el estudio por eventos adversos no serios y una mujer del grupo vacunado se retiró del estudio debido a un EAS (aborto espontáneo) no relacionado con la vacuna<sup>32</sup>.

En el ensayo de la vacuna tetravalente los efectos adversos en el punto de inyección fueron también más frecuentes en el grupo vacunado que en el grupo placebo (86% frente a 77%, respectivamente). El síntoma local más común fue el dolor local. El mismo porcentaje de mujeres en los dos grupos, un 69%, desarrolló efectos adversos sistémicos, pero en el grupo de vacunadas el porcentaje de efectos adversos sistémicos relacionados con la vacuna fue ligeramente superior al del grupo placebo (38% frente a 33%). El síntoma sistémico más común fue la cefalea. La inmensa mayoría (94%) de los eventos adversos fue de intensidad leve o moderada. Sólo una mujer del grupo placebo abandonó el estudio por una hipoes-

tesia que se consideró que no estaba relacionada con la administración del placebo. Cuatro mujeres tuvieron EAS, dos (1%) en el grupo placebo y dos (1%) en el grupo vacuna, pero ninguno de estos eventos adversos estuvo relacionado con la administración de la vacuna o del placebo<sup>34</sup>.

### **Inmunogenicidad en niños y niñas**

Al ser los VPH virus de transmisión sexual, la población diana prioritaria de los programas de vacunación contra el VPH deberían ser las niñas antes del inicio de sus primeras relaciones sexuales (a partir de los 9-10 años). Por lo tanto, es importante conocer el grado e intensidad de la seroconversión inducida por las vacunas contra el VPH en estos grupos de edad.

Recientemente se han presentado resultados de un ensayo clínico que ha cuantificado la inmunogenicidad (tasas de seroconversión y niveles de anticuerpos en sangre) de la vacuna tetravalente de VLP de VPH 6, 11, 16 y 18 en 510 niños y 506 niñas de entre 10 y 15 años comparándola con la de un grupo de 513 mujeres de entre 16 y 23 años<sup>36</sup>. En el mes siete, un mes después de la última dosis, en los tres grupos combinados las tasas globales de seroconversión anti-VPH 6, 11, 16 y 18 fueron del 100%, 100%, 100% y 99,6%, respectivamen-

te. Las medias geométricas de los títulos de anticuerpos en niñas y niños fueron de 1,7 a 2,7 veces superiores a la observada en mujeres adultas jóvenes. Las medias de los títulos de anticuerpos en niños fueron de entre 1,07 y 1,33 veces superiores a la de las niñas. La tasa de efectos secundarios adversos fue comparable entre los tres grupos. Estos datos apoyan la generalización de los datos de eficacia de la vacuna tetravalente observados en mujeres jóvenes a niños y niñas de 10 a 15 años.

### Protección cruzada entre genotipos

Existe actualmente evidencia preliminar de que la vacuna bivalente 16 y 18 formulada con el adyuvante AS04 puede inducir protección cruzada substan-

cial contra otros tipos virales de alto riesgo (además del VPH 16 y 18) relacionados filogenéticamente con el VPH 16 y 18, en particular para los tipos 45 y 31<sup>31,37</sup>. En este estudio, basado en 1.113 mujeres aleatorizadas a recibir vacuna bivalente con adyuvante AS04 o placebo, se observó, en los 12 meses de seguimiento, una elevada eficacia en la prevención de infecciones por incidentes por VPH 45 y 31 (tabla V) y por lesiones de ASCUS y CIN asociadas a estos genotipos. No se observó protección cruzada para los tipos 33, 52 y 58. Los autores sugieren que el uso del adyuvante AS04 utilizado en la vacuna bivalente genera una fuerte respuesta inmunitaria tanto celular como sistémica, la cual podría contribuir de forma impor-

**Tabla V.** Vacuna bivalente VPH 16 y 18. Datos de protección cruzada frente a las infecciones incidentes por VPH 45, 31, 52, 33 y 58. Análisis por intención de tratar

Evento preventivo de interés	Número de mujeres Vacuna/placebo	Casos con evento Vacuna/placebo	Eficacia (IC 95%)
Infección incidente por VPH 45	528/518	1/17	94% (63-100)
Infección incidente por VPH 31	528/516	14/30	55% (12-78)
Infección incidente por VPH 33	529/519	12/13	9% (< 0-62)
Infección incidente por VPH 52	524/515	40/48	19% (< 0-48)
Infección incidente por VPH 58	529/517	14/16	14% (< 0-61)

IC: intervalo de confianza; VPH: virus del papiloma humano.  
Fuente: Harper et al<sup>31</sup>.

tante al desarrollo de protección cruzada contra los VPH 45 y 31.

### **Implicación de la pediatría**

En los últimos años las vacunas en pediatría han evolucionado de una manera espectacular: aparición en el mercado de nuevas vacunas frente a microorganismos para los que no existía protección hace pocos años, nuevas formulaciones de viejas vacunas que las han hecho más seguras y eficaces, combinación de preparados vacunales para conseguir unos calendarios más racionales, y coberturas más elevadas son algunos ejemplos de este progreso<sup>38</sup>. Estos avances se han producido también en las vacunas para el adulto y anciano, al constatarse, para algunas enfermedades, la protección de grupo a partir de la vacunación de la población infantil.

En la actualidad la pediatría tiene un nuevo reto en el área de las vacunas: aplicar preparados vacunales para evitar infecciones causantes de lesiones que pueden llegar a ser cancerosas, especialmente en la mujer adulta. De alguna forma, ya desde hace años al proteger por medio de la vacuna frente al virus de la hepatitis B (VHB) a toda la población infantil y adolescente, se impide en última instancia el desarrollo, en la edad adulta, de un carcinoma hepático. En la actuali-

dad existe una situación similar con la infección por VPH y su indiscutible relación con el carcinoma de cuello uterino.

Todos los comités de expertos recomiendan de forma coherente que la vacunación deberá ser realizada antes de que las mujeres se infecten. Ya se ha comentado la gran facilidad de contagio una vez que se inician las relaciones sexuales y que son precisamente las edades tempranas las que conllevan una mayor predisposición para el contagio de la infección por VPH. Se estima que el 74% de las infecciones nuevas por VPH se produce entre los 15 y los 24 años de edad<sup>39</sup>. Por este motivo, la mejor estrategia será prevenir la infección antes de que las adolescentes inicien las relaciones sexuales. La edad en que las mujeres inician los contactos sexuales es variable, por lo que desde un punto de vista de la salud pública, y para hacer vacunaciones masivas, conviene que la población diurna sean las niñas menores de 13 años. Los pediatras conocen que esta edad, al coincidir con la vacunación frente al VHB y/o la dosis de recuerdo de dTpa (difteria, tétanos y tos ferina de adultos), es la idónea para conseguir una cobertura adecuada. En edades posteriores la adhesión a un programa de vacunación va disminuyendo de forma marcada.

Para administrar de manera efectiva la



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

Pero esta vacunación constituye un reto y se deberán preparar adecuadamente para solventar las indudables dificultades que encontrarán, como calendarios de vacunación sobrecargados, consultas muy frecuentadas sin tiempo suficiente para explicaciones muy exhaustivas, resolución de problemas éticos que pueden surgir, posible falta de interés por una infección que se conoce poco y cuyas consecuencias más graves se ven en la edad adulta, y la falta de conocimiento y experiencia sobre el VPH y el cáncer de cuello de útero.

Los pediatras deben encontrar formas apropiadas de informar a los padres y adolescentes sobre cómo prevenir esta

infección de transmisión sexual. Alcanzar este objetivo puede variar debido a la diversa educación, formación religiosa y cultural de la población. Esta información se verá dificultada por: 1) los adolescentes no perciben el cáncer como un asunto prioritario y el hecho de que el VPH pueda causarlo y se transmita sexualmente debe tener una explicación que tenga en cuenta las premisas anteriores; 2) los temas relacionados con la prevención del VPH son embarazosos para padres y para los propios adolescentes; y 3) es posible que los padres piensen que sus hijas son demasiado jóvenes para hablarles de estos temas<sup>40</sup>.

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

En agosto de 2006 un grupo de más de cien expertos independientes editó una monografía sobre el nuevo escena-

rio de la prevención del cáncer cervicouterino, sus nuevos protagonistas y las nuevas áreas de investigación para la prevención. La publicación, disponible en inglés y en castellano, debería ser una buena base para la discusión profesional en los meses que se avecinan<sup>41</sup>. Por su parte, la Sociedad Española de Epidemiología ha editado en lengua castellana una segunda monografía sobre VPH adaptada al ámbito español<sup>42</sup>.

### **Resumen y conclusiones**

La infección por el VPH es una enfermedad de transmisión sexual muy común en la población sexualmente activa. Aunque la mayoría de infecciones conllevan un curso benigno y se resuelven espontáneamente, la infección persistente por ciertos genotipos del VPH está asociada causalmente con el desarrollo del cáncer de cuello uterino y de una fracción de otros cánceres anogenitales. De los más de 30 genotipos de VPH que infectan la mucosa anogenital, los VPH 16 y 18 son responsables a nivel mundial de aproximadamente el 70% de los cánceres de cuello uterino y los VPH 6 y 11 del 90% de las verrugas anogenitales. Por lo tanto, la existencia de una vacuna que pudiera prevenir la infección persistente por uno o varios de estos genotipos podría reducir substancialmente la incidencia del cáncer

anogenital y de las verrugas genitales.

Mediante el uso de sistemas de expresión celulares o microbianos se han podido sintetizar cápsidas virales vacías de VPH, denominadas *virus like particles*, o partículas similares al virus, formadas a partir de proteínas L1 autoensambladas. Estas VLP expuestas al sistema inmune han demostrado su capacidad de inducir títulos elevados de anticuerpos en modelos animales y humanos.

Ensayos clínicos con dos vacunas de VLP de L1 (una bivalente frente a los VPH 16 y 18, y otra tetravalente frente a los VPH 6, 11, 16 y 18), han demostrado ser seguras, inmunogénicas y altamente eficaces para la prevención no sólo de la infección persistente por los tipos virales incluidos en la vacuna sino también para la prevención de las lesiones CIN 2 y 3 y AIS relacionadas con los tipos vacunales y que son considerados los precursores inmediatos y necesarios del carcinoma invasor de cuello uterino. Los resultados de la vacuna tetravalente sugieren que estas vacunas son también altamente eficaces para la prevención de verrugas genitales y otras lesiones genitales externas como la neoplasia intraepitelial vaginal y la neoplasia intraepitelial vulvar.

Debido al largo período de incubación entre la infección por VPH y el desarrollo de cáncer de cérvix, la reducción del im-

pacto de este cáncer no será una realidad hasta dentro de 25-30 años para las cohortes de niñas/mujeres vacunadas. De forma más inmediata, si se consigue introducir la vacuna con una cobertura aceptable, se espera que las tasas de citologías anormales y de HSIL disminuyan substancialmente y, consecuentemente, una reducción tanto en el número de colposcopias y biopsias como en la frecuencia de los controles citológicos.

La comunidad científica y biomédica es muy optimista y cree que en los próximos 25 ó 30 años observaremos una reducción de las tasas de incidencia de cáncer de cuello uterino. Las autoridades sanitarias ya han aprobado el uso de la vacuna tetravalente en más de 70 países y la bivalente en Australia y pronto en muchos otros países. A pesar de ello, deberán desarrollarse nuevas estrategias para hacer las vacunas contra el VPH

más asequibles y fáciles de distribuir y administrar en los países en vías de desarrollo, donde el impacto del cáncer de cuello uterino es un problema grave de salud en la mujer: de las 250.000 muertes por cáncer de cuello uterino que se producen anualmente en el mundo, un 80% ocurre en estos países.

El pediatra desempeña una función clave en el éxito de la introducción de la vacuna en las poblaciones preadolescentes, la población diana prioritaria para conseguir su máximo potencial preventivo. El pediatra debe implicarse en transmitir a padres y preadolescentes la importancia de las vacunas contra el VPH para la prevención de un cáncer y de sus lesiones precursoras que pueden desarrollarse en la edad adulta. El pediatra tiene la oportunidad, pues, de intervenir de forma directa en la prevención del cáncer de cuello de útero.

---

## Bibliografía

1. 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.

2. Durst M, Gissmann L, Ikenberg H, Zur HH. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1983;80:3812-5.

3. 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.

4. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *International biological study*

on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87:796-802.

5. 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.

6. Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus: epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127:930-4.

7. 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.

8. Tjalma WA, Van Waes TR, Van den Eeden LE, Bogers JJ. Role of human papillomavirus in the carcinogenesis of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2005;19:469-83.

9. 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.

10. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2003;89:101-5.

11. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine.* 2006;24 (Suppl 1):S1-15.

12. Helmerhorst TJ, Meijer CJ. Cervical cancer should be considered as a rare complication of oncogenic HPV infection rather than a STD. *Int J Gynecol Cancer.* 2002;12:235-6.

13. Bovicelli A, Bristow RE, Montz FJ. HPV testing: where are we now? *Anticancer Res.* 2000;20 (6C):4673-80.

14. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and

the role of human papillomavirus infection. *CMAJ.* 2001;164:1017-25.

15. McFadden SE, Schumann L. The role of human papillomavirus in screening for cervical cancer. *J Am Acad Nurse Pract.* 2001;13:116-25.

16. Evander M, Edlund K, Gustafsson A, Jansson M, Karlsson R, Rylander E, et al. Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study. *J Infect Dis.* 1995;171:1026-30.

17. Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, Hutchinson M, Morales J, et al. Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:464-74.

18. Castellsague X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, de Sanjosé S, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med.* 2002;346:1105-12.

19. Castellsague X, Muñoz N. Chapter 3: Co-factors in human papillomavirus carcinogenesis: role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;31:20-8.

20. Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Dillner J. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:280-93.

21. Cox JT, Lorincz AT, Schiffman MH, Sherman ME, Cullen A, Kurman RJ. Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:946-54.

22. Kaufman RH, Adam E, Icenogle J, Reeves WC. Human papillomavirus testing as triage for atypical squamous cells of undetermined signifi-

cance and low-grade squamous intraepithelial lesions: sensitivity, specificity, and cost-effectiveness. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177:930-6.

23. Schiffman M, Hildesheim A, Herrero R, Bratti C. Human papillomavirus testing as a screening tool for cervical cancer. *JAMA.* 2000;283:2525-6.

24. Zhou J, Sun XY, Stenzel DJ, Frazer IH. Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. *Virology.* 1991;185:251-7.

25. 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.

26. 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.

27. Kirnbauer R, Chandrachud LM, O'Neil BW, Wagner ER, Grindlay GJ, Armstrong A, et al. Virus-like particles of bovine papillomavirus type 4 in prophylactic and therapeutic immunization. *Virology.* 1996;219:37-44.

28. Schiller JT, Lowy DR. Papillomavirus-like particles and HPV vaccine development. *Semin Cancer Biol.* 1996;7:373-82.

29. Zhang LF, Zhou J, Chen S, Cai LL, Bao QY, Zheng FY, et al. HPV6b virus like particles are potent immunogens without adjuvant in man. *Vaccine.* 2000;18:1051-8.

30. 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.

31. 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.

32. 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.

33. 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.

34. 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.

35. U.S. Food and Drug Administration. Quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine. GARDASIL. Product Approval Information [www.fda.gov/cber/products/gardasil.htm](http://www.fda.gov/cber/products/gardasil.htm) [actualizado el 04/04/2007; consultado el 28/08/2007].

36. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacchetti KE, Marchant CD, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics.* 2006;118:2135-45.

37. Dubin G. Cross-protection against persistent HPV infection, abnormal cytology and CIN associated with HPV-16 and 18 related HPV types by a HPV 16/18 L1 virus-like particle vac-

cine. 22nd International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop 2005. Book of abstracts, April 30-May 6, 2005. Vancouver: Hyatt Regency Vancouver, B.C., 2005.

38. Pineda Solas V. Vacunas combinadas. En: Comité Asesor en Vacunas. Manual de vacunas en Pediatría. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2005. p. 497-543.

39. 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.

40. Schmit HJ, Sutter U. El rol del pediatra en la prevención de la neoplasia cervical y del cáncer. *HPV Today*. 2006;8:7 [en línea][consultado el 27/08/2006]. Disponible en [www.hpvtoday.com](http://www.hpvtoday.com). 2006.

41. Bosch FX (guest editor), Cuzick J, Schiller J, Garnett G, Meheus A, Franco E & Wright TC (co-editors). HPV Vaccines and Screening in the Prevention on Cervical Cancer. *Vaccine*. 2006;24(3).

42. De Sanjosé S, García AM. Virus del papiloma humano y cáncer: epidemiología y prevención. Madrid: Gráficas Enar; 2006.

