

MESA DE VACUNAS

VACUNACIÓN ANTI VPH: SITUACIÓN ACTUAL Y DESARROLLO CLÍNICO

F.A. Moraga Llop

*Profesor de Pediatría. Universidad Autónoma de Barcelona. Área Pediátrica
Hospital Universitari Vall d'Hebrón. Barcelona*

*La verdadera prevención primaria del
cáncer cervical será pronto una realidad*

Las vacunas frente al virus del papiloma humano o papilomavirus (VPH) se autorizarán en los próximos meses, primero en EE.UU. y después en Europa. En un reciente editorial del *The New England Journal of Medicine* («El potencial de las vacunas del VPH», marzo de 2006), Steinbrook afirmaba que la Food and Drug Administration (FDA) estaba revisando los estudios de investigación de una vacuna frente al VPH, presentados por Merck en diciembre de 2005, y que comunicaría la decisión sobre su autorización y aprobación de comercialización en la reunión del próximo 8 de junio. Se espera también que GlaxoSmith Kline presente otra vacuna a la FDA para su autorización, antes de acabar el año 2006. Las dos vacunas serán evaluadas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMEA) en los próximos meses. Estos hechos suceden cien años después de que se demostrase la etiología viral de las verrugas por Ciuffo (1907), virus que en los años 1940 se identificó como el VPH.

La vacuna frente al VPH es la segunda, después de la hepatitis B, que se incorpora al grupo de vacunaciones para la prevención del cáncer. Además, esta vacuna es la tercera, después de las hepatitis B y A, que se utilizará para la prevención de una enfermedad de transmisión sexual.

El cáncer cervical es la onceava neoplasia más frecuente en la mujer en EE.UU., con una incidencia de 10.370 nuevos casos y una letalidad de 3710 muertes en 2005. En los países en desarrollo, donde la efectividad de los programas de cribado del cáncer cervical es mínima, ya que sólo el 5% de las mujeres en los últimos cinco años ha tenido acceso al mismo, es el segundo cáncer en frecuencia y el primero como causa de muerte. En el mundo, el cáncer cervical es la segunda neoplasia en la mujer y representa el 10% de todos los cánceres; en el año 2002 se originaron 493.000 nuevos casos con una mortalidad del 50%, y el 80% de pacientes correspondían a países en desarrollo.

INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

La infección, clínica y subclínica, por el VPH es muy frecuente y es la enfermedad de transmisión sexual más común en el mundo. En EE.UU. se calcula una incidencia de 6,2 millones de nuevas infecciones anuales, ya que la mayor parte de personas sexualmente activas la adquirirán a lo largo de su vida. Las mujeres sexualmente activas y menores de 25 años tienen la tasa más elevada de infección, con una prevalencia aproximada del 50%. La infección se adquiere pronto, después del inicio de la actividad sexual, con una incidencia acumulada del 40% en 16 meses.

Se ha encontrado una relación directa entre diferentes tipos o genotipos del VPH y su expresión clínica, por lo que se clasifican en tres grupos: cutaneotrópicos (verrugas cutáneas, epidermodisplasia verruciforme, tumores epiteliales y en inmunodeprimidos en el posttrasplante); mucosotrópicos (lesiones benignas y malignas de la zona ano-genital) y un tercer grupo cutáneo-mucosos.

Existen 40 tipos, de los casi 100 tipos diferentes identificados, que tienen tendencia a infectar la zona ano-genital. Aunque alrededor del 80% de las infecciones son asintomáticas, transitorias y autolimitadas, cuando son persistentes y están producidas por virus oncogénicos producen lesiones displásicas y tienen una relación causal demostrada con el cáncer de cérvix, con lesiones cervicales intraepiteliales escamosas y con una elevada proporción de otras neoplasias mucho menos frecuentes, localizadas en vulva, vagina, ano, pene y orofaringe. En el 99,7% de los cánceres de cuello uterino se encuentra ADN de los VPH. La infección persistente es pues la «causa necesaria» para el desarrollo de un cáncer de cérvix.

Los virus mucosotrópicos de alto riesgo oncogénico más frecuentes son el 16, 18, 45, 31, 33 y el 52, de un total de 15-18 tipos de mayor riesgo. Los tipos 16 y 18 causan el 72% de las neoplasias intraepiteliales de cérvix relacionadas con una infección persistente. Una vacuna pentavalente con los 5 tipos más frecuentes alcanzaría una cobertura del 84% del cáncer cervical.

Los virus cutaneotrópicos y los mucosotrópicos de bajo riesgo oncogénico pueden producir tumores epiteliales de la piel (como las verrugas vulgares, planas o juveniles, filiformes y plantares y la epidermodisplasia verruciforme), de las membranas mucosas, incluidas las áreas anogenitales (condilomas acuminados o verrugas genitales), orales, nasales y conjuntivales, del aparato respiratorio, donde produce papilomatosis, laríngea o de otras áreas del tracto superior y lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado. Los tipos más frecuentes son el 6, 11, 40, 42, 43 y 44; los dos primeros causan el 90% tanto de las verrugas ano-genitales, como de las papilomatosis respiratorias recurrentes.

Las infecciones por el VPH se transmiten de persona a persona, por contacto directo estrecho, y en las de localización ano-genital por contacto sexual, piel con piel. Los métodos barrera reducen el riesgo de infección pero no proporcionan una protección total. Cuando se encuentren verrugas ano-genitales en un prepúber hay que descartar un maltrato sexual. La papilomatosis respiratoria se puede adquirir por aspiración de secreciones durante el parto. En los enfermos inmunodeprimidos la alteración de la inmunidad celular predispone a la reactivación de la infección intraepitelial latente. La letalidad atribuible a infecciones por VPH en 2002, según datos de la OMS, fue de 240.000 muertes (CDC, mayo 2006).

Los factores de riesgo para la adquisición y persistencia de la infección son la edad precoz en el inicio de las relaciones sexuales, el elevado número de compañeros sexuales a lo largo de la vida, los contactos sexuales con personas de alto riesgo (el contacto frecuente con prostitutas y las relaciones con hombres que tienen varias parejas sexuales), las situaciones de inmunosupresión, la coinfección por el VIH, y probablemente por otros microorganismos de transmisión sexual [*Chlamydia*, virus herpes simplex], la utilización prolongada de anticonceptivos orales, una alta paridad y el tabaquismo.

La vacunación antipapilomavirus no eliminará la necesidad del cribado del cáncer cervical, aunque sí reducirá los costes de las exploraciones que se realizan en el seguimiento de las enfermas con un test de Papanicolaou anormal, y disminuirá también los costes que originan las pacientes con lesiones malignas. El cribado deberá continuar, pero con otras estrategias, para detectar alteraciones precancerosas o

neoplasias por otros tipos del virus, o bien en mujeres no vacunadas o que ya estaban infectadas.

VACUNAS PROFILÁCTICAS FRENTE A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El desarrollo de las vacunas frente al VPH experimentó un gran avance a principios de los años 1990 cuando se descubrió la síntesis de las partículas semivirales, «partículas similares al virus» (virus-like particles o VLPs) o «partículas pseudovíricas», mediante sistemas de expresión microbiana o celular, por ingeniería genética. Las VLP tipo L1 purificadas, una proteína estructural de los VPH, se utilizan como antígenos; estas proteínas son muy inmunógenas e inducen la síntesis de anticuerpos neutralizantes. Al mismo tiempo, al no contener material genético ADN, no pueden causar infección en el huésped, por lo que no tienen capacidad oncogénica.

Las principales características de las vacunas profilácticas se resumen en la Tabla I. También están en investigación en fase II vacunas terapéuticas en mujeres ya infectadas, compuestas por proteínas de fusión y péptidos.

- **Vacuna monovalente tipo 16 (Merck & Co).** Los primeros estudios con una vacuna profiláctica se realizaron con éxito con esta forma monovalente (Koutsky et al). La vacuna disminuyó la incidencia de la infección y de la neoplasia intraepitelial cervical relacionada con este virus. La vacuna fue muy bien tolerada y segura, y muy inmunógena. Esta vacuna no se comercializará. Otras dos vacunas profilácticas que están pendientes de comercialización en los próximos meses son una bivalente y otra tetravalente.
- **Vacuna bivalente 16/18.** Vacuna compuesta por partículas VLP tipo L1 de la cápside de los tipos 16 y 18 (Cervarix, GlaxoSmithKline) para su uso en mujeres (10-55 años). Esta vacuna tiene un adyuvante AS04 que contiene 500 mcg de hidróxido de aluminio y 50 mcg de monofosforil lípido A 3-desacilado (MPL). El AS04 induce una respuesta inmunitaria potente y duradera; la concentración de anticuerpos obtenida es muy superior al de la infección natural.

La vacuna fue eficaz en la prevención de las infecciones transitorias y persistentes del cuello uterino por los VPH 16 y 18 y de las lesiones citológicas asociadas a ellas. En la población de análisis por protocolo, la eficacia fue del 91,6% (IC95%: 64,5-98) frente a la infección transitoria y del 100% (IC95%: 47-100) en la infección persistente. La vacuna fue segura, bien tolerada y muy inmunógena (Harper et al).

Tabla I. Características de las vacunas antipapilomavirus

TIPO VACUNA	LABORATORIO Nombre vacuna	GENOTIPOS	INDICACIÓN	POSOLOGÍA	VÍA
Monovalente	Merck & Co No comercializada	VLP 16	Ca de cérvix	0, 2, 6 meses	IM
Bivalente	GlaxoSmithKline Cervarix	VLP 16,18 Adyuvada con AS04: Al(OH) ₃ +MPL I. cruzada: 45, 31, 52	Ca de cérvix	0, 1, 6 meses	IM
Tetravalente	Merck&Co Gardasil	VLP 6, 11,16,18, Adyuvada con fosfato de Al	Ca de cérvix Condilomas	0, 2, 6 meses	IM

VLP: partículas similares al virus. I: inmunidad

En un estudio de seguimiento publicado recientemente (Harper et al, abril 2006) se demuestra que la eficacia del 100% (IC95%: 42,4-100) persiste a los 4 años y medio para las lesiones de neoplasia cervical intraepitelial asociadas a los tipos vacunales. Los anticuerpos anti-VPH se detectaron en más del 98% de las mujeres. Además, se ha observado una ampliación de la protección, es decir, la aparición de una inmunidad cruzada, frente a la infección por los tipos 45, 31 y 52, que ocupan, en frecuencia, los lugares posteriores al 16 y al 18, entre los tipos oncogénicos. La vacuna tiene un buen perfil de seguridad a largo plazo.

- **Vacuna tetravalente 6/11/16/18.** Esta vacuna incorpora los tipos 6 y 11, los que producen condilomas o verrugas genitales, al 16 y al 18 (Gardasil, Merck&Co), para su uso en mujeres (9-26 años) y en hombres (9-15 años).

La incidencia combinada de infección persistente o enfermedad producida por los tipos 6, 11, 16 y 18 se redujo en un 90% (IC95%: 71-97) en las mujeres asignadas al grupo de la vacuna en comparación con el placebo, en la población de análisis por protocolo. La eficacia respecto a la enfermedad clínica asociada a los tipos vacunales fue del 100%. La vacuna fue inmunógena y bien tolerada (Villa et al).

En un estudio de seguimiento comunicado recientemente (reunión anual de la European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia, EUROGIN, París, abril 2006) se demuestra la persistencia de la eficacia a

los 5 años, tanto para la prevención de la neoplasia cervical intraepitelial, como para las verrugas genitales. Además, las mujeres ya expuestas a los tipos vacunales también se benefician de la vacunación.

La pauta vacunal es de tres dosis por vía intramuscular, a los 0, 1 y 6 meses, y a los 0, 2 y 6 meses, para la bivalente y la tetravalente, respectivamente. El precio de una pauta de tres dosis, aunque no ha sido confirmado por los laboratorios fabricantes, se cree que estará entre 300 y 500 \$.

La vacuna frente al VPH se deberá incorporar en el calendario de la preadolescente, es decir, antes del inicio de la actividad sexual, y en las adolescentes y las mujeres jóvenes. La forma de implementación de la vacunación en los programas de inmunización será muy importante para lograr altas coberturas vacunales en las preadolescentes. En el país donde se quiera incluir la vacuna como sistemática se necesita conocer la incidencia de la infección por los tipos vacunales, y hay que realizar estudios de eficiencia de las diferentes estrategias vacunales (para adolescentes y/o adultos, mujeres y/o hombres). La edad recomendada para la vacunación en la preadolescencia es de 11 a 12 años, con un rango de 10 a 13 años; hay que tener en cuenta que en EE.UU. el 28% de las adolescentes de 14 a 15 años son sexualmente activas.

El efecto de la vacunación en la disminución del número de casos de cáncer de cérvix no se observará probablemente hasta diez años después de iniciado un pro-

grama; en cualquier caso, éste no puede reemplazar el uso sistemático del test de Papanicolaou (Schiller JT, Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU.).

- Vacunas de segunda generación en investigación. Se pretende que sean más baratas en su fabricación y distribución, que se puedan administrar en una sola dosis, que tengan una mayor cobertura de tipos de virus y que induzcan una regresión de la neoplasia ya establecida.

TEMAS PENDIENTES DE RESOLVER

Varios interrogantes y cuestiones sobre esta nueva vacuna se plantean en este momento, pero que no pueden, ni deben impedir, su inclusión a corto plazo en el calendario de la adolescente:

- ¿cuántos tipos de VPH debe contener la vacuna?
- ¿existirá protección cruzada entre tipos?
- ¿cuál es la edad óptima de vacunación?
- ¿cuál es la duración de la inmunidad?
- ¿será necesaria una dosis *booster*?
- ¿se debe extender la vacunación a los adolescentes varones?, ¿y a los adultos?, ¿y a los pertenecientes a grupos de riesgo?
- ¿cuál será el beneficio de la vacuna en las personas ya infectadas?
- ¿se observará con el tiempo un resurgimiento o reemplazo de tipos oncogénicos no vacunales?
- ¿cuál será la aceptación de la vacuna por parte de los médicos, las preadolescentes y sus padres, las mujeres y el público en general?
- ¿cuál será el efecto de la vacunación sobre la conducta sexual del adolescente?
- ¿cuál será la repercusión de la vacunación sobre las estrategias actuales del cribado del cáncer cervical?

Sin embargo, a pesar de estos interrogantes, Jon Abramson, relator del *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) en la reunión sobre vacunas frente al VPH, celebrada en febrero de 2006, destacaba que hasta ahora no se habían observado vacunas con una eficacia de casi del 100% en los ensayos clínicos previos a su autorización.

CONCLUSIONES

1. La infección por el VPH es una enfermedad de transmisión sexual muy frecuente; si la infección es persistente puede ser la causa del cáncer cervical.
2. La vacunación frente al VPH va más allá de la prevención de una infección; la vacunación es la verdadera prevención primaria del cáncer cervical.

3. Las vacunas antipapilomavirus, que se comercializarán próximamente, serán un avance importante en la salud pública, al prevenir el cáncer cervical y otras neoplasias menos frecuentes.
4. La vacuna bivalente 16/18 contiene un adyuvante, el AS04, que induce una respuesta inmunitaria potente y duradera. Además, presenta inmunidad cruzada frente a los tipos 45, 31 y 52.
5. La vacuna tetravalente incorpora los tipos 6 y 11, que producen condilomas o verrugas genitales, al 16 y al 18.
6. Las vacunas del VPH se destinarán especialmente a preadolescentes, adolescentes y mujeres jóvenes.
7. La vacuna frente al VPH se deberá incluir en el calendario de vacunaciones sistemáticas de la adolescente a los 11-12 años, edad en que la vacuna se piensa que es más efectiva.
8. La vacunación sistemática de las preadolescentes se deberá completar con las adolescentes y las adultas jóvenes.
9. La preparación de programas para esta vacunación es prioritaria.
10. La vacunación se deberá integrar en las estrategias existentes de prevención, como son los programas de cribado.
11. Nuevas estrategias para obtener vacunas baratas y fáciles de distribuir y administrar en los países de baja renta, donde el cribado del cáncer cervical no se realiza habitualmente, se deben desarrollar ampliamente.

BIBLIOGRAFÍA

- Bonnez W, Reichman RC. Papillomaviruses. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R; Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Filadelfia: Elsevier, 2005; 1841-56.
- Castellsagué X, Bosch FX. Vacunas frente al virus del papiloma humano: ¿una nueva vacuna en la adolescencia? En: Campins Martí M, Moraga Llop FA (eds), Vacunas 2005. Barcelona: Prous Science, 2005:63-79.
- Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine preventable deaths and the global immunization vision and strategy, 2006-2015. MMWR 2006; 55:511-15.
- Franco EL, Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. Vaccine 2005; 23:2388-94.

-
- Harper DM, Franco EL, Wheeler C, 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.
 - Harper DM, Franco EL, Wheeler 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.
 - Katz IT, Wright AA. Preventing cervical cancer in the developing world. *N Engl J Med* 2006; 354:1110.
 - Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347:1645-51.
 - Lehtinen M, Paavonen J. Vaccination against human papillomaviruses shows great promise. *Lancet* 2004; 364:1731-32.
 - Lo B. HPV vaccine and adolescents' sexual activity. *BMJ* 2006; 332:1106-07.
 - Lowndes C, Gill ON. Cervical cancer, human papillomavirus, and vaccination. *BMJ* 2005; 331:915-16.
 - Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:21-31.
 - Schiller JT, Davies P. Delivering on the promise: HPV vaccines and cervical cancer. *Microbiology* 2004; 2:343-7.
 - Steinbrook R. R. The potential of human papillomavirus vaccines. *N Engl J Med* 2006; 354:1109, 111.
 - Taira AI V, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:1915-23.
 - Vanchiere JA, Demmler GJ. Human polyomaviruses and papillomaviruses. En: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (eds), *Text-book of Pediatric Infectious Diseases*. Filadelfia: Saunders, 2004: 1809-31.
 - Villa LL (ed). Preventing cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases: recent advances in prophylactic vaccination. *Vaccines* 2006; 24S1:S1/1-S1/28.
 - Villa LL, Costa RLR, Petta CA, 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.